
Εγχειρίδιο
Χρήσης
Βιολογικών
Παραγόντων
Στην Κλινική
Πράξη -
Επικαιροποίηση
2016

ΜΑΡΤΙΟΣ 2016

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

- Πρόλογος

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Τι είναι οι βιολογικοί παράγοντες
- Κατηγορίες βιολογικών παραγόντων
- Βιολογικοί παράγοντες στη Ρευματολογία
- Κριτήρια έναρξης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα
- Έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας με βιολογικό παράγοντα
- Επιλογή αρχικού βιολογικού παράγοντα
- Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- Ανησυχητικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας
- Διακοπή του βιολογικού παράγοντα
- Αλλαγή σε δεύτερο βιολογικό παράγοντα (switching)
- Αντενδείξεις-Ανεπιθύμητες ενέργειες

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

- Κύηση και γαλουχία
- Ηλικιωμένοι
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Εμβόλια και βιολογικοί παράγοντες
- Λοιμώξεις (βακτηριακές, μυκητιασικές, ευκαιριακές-ιστορικό ή τρέχουσα λοίμωξη, pneumocystis jirovecii πνευμονία)
- Φυματίωση (ιστορικό παλαιάς λοίμωξης, ενεργός, λανθάνουσα)
- Ιογενείς λοιμώξεις (VZV, HSV, HIV)
- Ερπητιοί
- Ηπατοτρόποι ιοί
- Αιματολογικά νοσήματα
- Λέμφωμα
- Συμπαγείς όγκοι
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Καρδιαγγειακή νόσος
- Απομυελινωτικά νοσήματα
- Επιλογή βιολογικού παράγοντα σε σύνδρομα αλληλεπικάλυσης συνδετικού ιστού
- Χειρουργικές επεμβάσεις
- Οδοντιατρικοί χειρισμοί

Γ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 1. Δείκτης DAS28

Πίνακας 2. Όρια ενεργότητας νόσου που καθορίζουν την έναρξη αγωγής με βιολογικό παράγοντα ή την αποτυχία της θεραπείας

Πίνακας 3. Δείκτης ενεργότητας BASDAI/ ASDAS

Πίνακας 4. Αξονική σπονδυλοαρθροπάθεια: Κριτήρια επιλογής ασθενών για έναρξη θεραπείας με αντί-TNF α παράγοντες

Πίνακας 5. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

Πίνακας 6. Ψωριασική αρθρίτιδα: Κριτήρια ενεργότητας νόσου για έναρξη θεραπείας με anti-TNF α παράγοντες

Πίνακας 7. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες σε ΨΑ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας

Πίνακας 8. Δείκτης λειτουργικής ικανότητας (HAQ)

Πίνακας 9. Δείκτης σοβαρότητας ψωρίασης (PASI)

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

α/α: ακτινογραφία

AB: Αντιβιοτικά

ADA: Adalimumab

AEE: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο

ALP: Alkaline Phosphatase

ALT: Alanine Aminotransferase

ANA: Antinuclear Antibodies

Anti-CCP: Anti Cyclic Citrullinated Peptide antibody

Anti Hbc: Antibody to Hepatitis B core Antigen

Anti HBs: Antibody to Hepatitis B surface Antigen

AST: Aspartate Aminotransferase

ΑΣ: Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα

BAL: Bronchoalveolar Lavage

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

BCG: Bacillus Calmette-Guerin

BlyS: B-lymphocyte Stimulator

ΓΕΣ: Γαστρεντερικές

γGT: gamma-Glutamyl Transpeptidase

Ca: Cancer

CAPS: Cryopyrine Associated Periodic Syndrome

COX-2: Cyclooxygenase-2

CrCl: Clearance of creatinine

CRP: C-reactive protein

CTLA-4: Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4

CTZ: Certolizumab

DAS: Disease Activity Score

DMARDs: Disease Modifying Antirheumatic Drugs

E.coli: Escherichia coli

ECHO: Echocardiogram heart test

ELISA: Enzyme-linked Immunosorbent Assay

EMB: Ethambutol
ETN: Etanercept
FDA: Food and Drug administration
GFR: Glomerular Filtration Rate
GOL: Golimumab
HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy
HAQ: Health Assessment Questionnaire
HBsAg: Hepatitis B surface Antigen
HBV: Hepatitis B virus
HCV: Hepatitis C virus
HDL: High Density Lipoprotein
HIV: Human Immunodeficiency Virus
Ηλ/ση: Ηλεκτροφόρηση
HPV: Human Papilloma Virus
HRCT: High Resolution Computed Tomography
HSV: Herpes Simplex Virus
ΙΦΕΝ: Ιδιοπαθής Φλεγμονώδης Εντεροπάθεια
IgG, IgA, IgM: Immunoglobulin G, A, M
IGRA: Interferon Gamma Release Assays
IL-6R: Interleukin 6 Receptor (υποδοχέαςιντερλευκίνης 6)
IL-1: Interleukin 1 (ιντερλευκίνη 1)
INFL: Infliximab
INH: Isoniazid
IV: intravenous (ενδοφλέβιαχορήγηση)
κ/α: καλλιέργεια
ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
κφ: κατά φύση
LDL: Low Density Lipoprotein
LGL: Large Granular Lymphocyte
LTBI: Latent Tuberculosis Infection
MDS: Myelodysplastic Syndrome
MGUS: Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance
MMR: Mumps-Measles-Rubella

MRI: Magnetic Resonance Imaging
MS: Multiple Sclerosis
ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη
MTb: Mycobacterium tuberculosis
NYHA: New York Heart Association
ΟΝΠ: Οσφυονωτιαία παρακέντηση
PASI: Psoriasis Area and Severity Index
PCR: Polymerase Chain Reaction
PCV13: 13δύναμο εμβόλιο έναντι πνευμονιόκοκκου
PEG-INF: Pegylated Interferon
PO: per os
PPSV23: 23δύναμο εμβόλιο έναντι πνευμονιόκοκκου
PJP: Pneumocystis jirovecii pneumonia
PZA: Pyrazinamide
ΠΑΑΝ: Περιφερική Αποφρακτική Αρτηριακή Νόσος
ΠΜ: Πολλαπλούν Μυέλωμα
ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
RIF: Rifampicin
RF: Rheumatoid Factor
SC: Subcutaneous (υποδόρια χορήγηση)
ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
SDAI: Severity Disease Activity Index
SpO₂: Pulse Oxygen Saturation
Sx: Συμπτώματα
ΣΚΑ: Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
ΣΝ: Στεφανιαία νόσος
TB: Tuberculosis
TIA: Transient Ischemic Attack
ΤΚΕ: Ταχύτητα Καθίζησης Ερυθρών αιμοσφαιρίων
TNFα: Tumor Necrosis Factor (παράγοντας νέκρωσης των όγκων)
TRAPS: TNF Receptor Associated Periodic Syndrome
TST: Transdermal Skin Test
VZV: Varicella Zoster Virus

WB: Western Blotting

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

ΧΛΛ: Χρόνια Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

ΨΑ: Ψωριασική Αρθρίτιδα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κλινική εμπειρία της ιατρικής κοινότητας τα τελευταία 15 έτη από τη χρήση των βιολογικών παραγόντων είναι σημαντική. Η συσσωρευμένη γνώση από τις κλινικές μελέτες, τα Αρχεία καταγραφής και η δημιουργία κατευθυντηρίων οδηγιών θεραπείας, έχουν συνδράμει σημαντικά στη βελτιστοποίηση της χρήσης τους στην καθημερινή κλινική πράξη.

Τα δεδομένα του Ελληνικού Αρχείου Βιολογικών Θεραπειών αναφορικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασισμένα σε 1028 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 1297 θεραπείες με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 2,9 έτη, έχουν δείξει ότι η πενταετής παραμονή σε αντι-TNFα παράγοντες είναι 31% - 49% **. Η ανάλυση ανέδειξε ως κύριους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου διακοπής αγωγής λόγω αναποτελεσματικότητας, την προηγηθείσα διακοπή anti-TNFα και την αυξημένη ενεργότητα νόσου (διογκωμένες ή ευαίσθητες αρθρώσεις). Επίσης ανέδειξε ότι οι ασθενείς που στην έναρξη του βιολογικού παράγοντα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, ιστορικό χρήσης περισσότερων DMARDs και δεν χρησιμοποιούν μεθοτρεξάτη έχουν αυξημένο κίνδυνο διακοπής αγωγής λόγω συμβαμάτων. Η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,1-4 ανά 100 ασθενείς/έτη και ήταν αντίστοιχη με εκείνη άλλων αρχείων. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη ήταν η χρήση στεροειδών (ακόμη και σε δόση 5mg/ημέρα), η αυξημένη ενεργότητα και η μεγαλύτερη ηλικία.

Αναφορικά με τις σπονδυλαρθρίτιδες η ανάλυση από 1077 ασθενείς (1516 θεραπείες), έδειξε παραμονή στη θεραπεία του 55% και 45% των ασθενών στα 5 και 10 έτη αντίστοιχα. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου διακοπής της αγωγής λόγω αστοχίας ήταν το θήλυ φύλο, η προηγηθείσα αστοχία anti-TNFα και ο μεγαλύτερος αριθμός ενεργών αρθρώσεων. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, το θήλυ φύλο, η μη χρήση μεθοτρεξάτης και η αυξημένη ενεργότητα (αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων) σχετιζόταν με διακοπή της αγωγής***.

Στο παρόν τεύχος έγινε επικαιροποίηση των θεμάτων που αφορούν στην καθημερινή χρήση των βιολογικών θεραπειών με έμφαση στις λοιμώξεις, εμβολιασμούς, κύηση/γαλουχία, νεοπλασίες. Ο στόχος του παρόντος είναι να αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην καθημερινή κλινική πράξη, βασισμένο στη αποκτηθείσα γνώση από τις κλινικές μελέτες και την κλινική πρακτική όπως αποτυπώνεται στις μελέτες κούρτης και Αρχεία καταγραφής.

Ευχαριστούμε θερμά την MSD για την υποστήριξη στην έκδοση του παρόντος.

Π. Σιδηρόπουλος
Ε. Φραγκούλη
Ν. Αυγουστίδης
Α. Φανουριάκης

* *Irini Flouri et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. Semin Arthritis Rheum. 2014 Feb;43(4):447-57.*

** *Nadia Boubouchairopoulou et al. Treatment with the first TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologic Therapies improves quality of life especially in young patients with better baseline functional status. Clin Exp Rheum (accepted)*

*** *Irini Flouri et al. Long-term effectiveness and survival of TNFi in patients with spondylarthropathies: 10 years follow-up of the Hellenic Registry of Biologic Therapies (under submission)*

Α.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

■ *Τι είναι οι βιολογικοί παράγοντες*

Τροποποιητές βιολογικών αποκρίσεων που στοχεύουν συγκεκριμένα μόρια και φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές επιδράσεις. Αναφέρονται επίσης ως βιολογικές θεραπείες, τροποποιητές βιολογικών αποκρίσεων ή στοχευμένες θεραπείες.

■ *Γενικές κατηγορίες βιολογικών παραγόντων*

1. **Μονοκλωνικά αντισώματα** (anti-TNF α , anti-CD20, anti-IL6R κτλ) με ευρεία εφαρμογή στην ογκολογία, αιματολογία, ρευματολογία, δερματολογία, γαστρεντερολογία, νευρολογία και καρδιολογία.
2. **Πρωτεΐνες σύντηξης** (TNF-R διαλυτός υποδοχέας, CTLA-4 Ig).
3. **Ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες** (IL-1 α R, ιντερφερόνες και αυξητικοί παράγοντες).
4. **Μικρά μόρια μίμησης**: θρομβοποιητίνη, ερυθροποιητίνη και αυξητικός παράγοντας των κοκκιοκυττάρων.

2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Παράγοντας	Είδη-τρόπος δράσης	Κύριες ενδείξεις	Τύπος ένδειξης	Οδός και σχήμα χορήγησης
Αναστολείς TNFα	<p>Infliximab (χμαιοκλικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα)</p> <p>Etanercept (πρωτεΐνη σύντηξης διαλυτού υποδοχέα TNFα με το Fc τμήμα της IgG)</p> <p>Adalimumab (ανθρώπινο ανασυνδυασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα)</p> <p>Certolizumab pegol (ανθρώπινο Fab τμήμα έναντι του TNFα, χημικά συζευγμένο με πολυεθυλαϊνική γλυκόζη)</p> <p>Golimumab (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα)</p>	<p>-Ρευματοειδής αρθρίτιδα (INFL, ETN, ADA, CTZ, GOL)</p> <p>-Ψωριασική αρθρίτιδα (INFL, ETN, ADA, GOL)</p> <p>-Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (INFL, ETN, ADA, GOL)</p> <p>-Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (ADA, ETN)</p>	<p>-Ως αρχικός βιολογικός παράγοντας</p> <p>-Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs (συνήθως μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, σουλφασαλαζίνη)</p>	<p>Infliximab: iv έγχυση (3mg/kg) στις 0, 2,6 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Επιτρέπεται κλιμάκωση της δόσης έως και 7,5mg/kg κάθε 8 εβδ. ή ελάττωση του μεσοδιαστήματος στις 4 εβδομάδες.</p> <p>Etanercept: sc χορήγηση μία (50mg) ή δύο (25mg) φορές την εβδομάδα</p> <p>Adalimumab: sc χορήγηση (40mg) κάθε δύο εβδομάδες</p> <p>Certolizumab pegol: sc χορήγηση 400mg τις εβδομάδες 0,2,4 και ακολούθως 200mg κάθε δεύτερη εβδομάδα</p> <p>Golimumab: sc χορήγηση (50mg) μία φορά το μήνα, σε ασθενείς > 100 kg, 100 mg (sc) μία φορά το μήνα</p>
Αναστολείς IL-1	<p>Anakinra (ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη, αναστολέας του υποδοχέα της IL-1)</p> <p>Canakinumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-1)</p>	<p>-Ρευματοειδής αρθρίτιδα</p> <p>-Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</p> <p>-Νόσος του Still <u>ενηλίκων</u></p> <p>-CAPS</p> <p>-CAPS</p> <p>- Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (συστηματική)- SOJIA</p>	<p>-Ως αρχικός βιολογικός παράγοντας</p> <p>-Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs</p> <p>-Θεραπεία εκλογής</p>	<p>Anakinra: sc χορήγηση 100mg ημερησίως</p> <p>Canakinumab: για ασθενείς >7.5 kg δόση 4mg/kg/4εβδ με μέγιστη δόση 300mg</p>

Θεραπείες απαλοιφής των B-λεμφοκυττάρων	Rituximab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 δείκτη επιφανείας των B-λεμφοκυττάρων)	-Ρευματοειδής αρθρίτιδα -Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA-Wegener's) -Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA) -ΣΕΛ (Όχι επίσημη έγκριση) -Πολυμυοσίτιδα-δερματομυοσίτιδα (Όχι επίσημη έγκριση)	-Μέτρια προς σοβαρή ΡΑ που δεν ανταποκρίθηκε σε DMARDs και τουλάχιστον έναν anti-TNF παράγοντα. Οροθετικοί ασθενείς εμφανίζουν καλύτερη απόκριση στη θεραπεία. Επιλογή σε ασθενείς με ιστορικό νεοπλασίας -Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη	Δύο ενδοφλέβιες εγχύσεις 1g με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων ανά 6 μήνες
Αναστολείς της συνδιέγερσης των T-λεμφοκυττάρων	Abatacept (διαλυτή πρωτεΐνη σύντηξης του CTLA4 με το Fc τμήμα της IgG1)	-Ρευματοειδής αρθρίτιδα -Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα	-Ως αρχικός βιολογικός παράγοντας μετά από διακοπή άλλου βιολογικού παράγοντα σε μέτρια προς σοβαρή ΡΑ -Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα DMARDs	-(i.v) χορήγηση 0,75-1g στις 0, 2, 4 εβδομάδες και κάθε μήνα ακολούθως. -(sc) 1 φορά την εβδομάδα 125 mg
Αναστολείς IL-6	Tocilizumab (εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της IL-6)	-Ρευματοειδής αρθρίτιδα - Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα (Συστηματική, πολυαρθρική)	-Ως αρχικός βιολογικός παράγοντας μετά από διακοπή άλλου βιολογικού παράγοντα σε μέτρια προς σοβαρή ΡΑ -Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη	-(IV) χορήγηση 4-8mg/kg μία φορά το μήνα. -(sc) 1 φορά την εβδομάδα 162 mg
Αναστολέας IL- 12/23	Ustekinumab (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης 12/23)	-Δερματική Ψωρίαση -Ψωριασική αρθρίτιδα	Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά DMARDs	≤100 kg: 45mg (sc) αρχικά και στις 4 εβδομάδες και μετά κάθε 12 εβδομάδες. >100 kg: 90 mg (sc) αρχικά και στις 4 εβδομάδες και μετά κάθε 12 εβδομάδες.

Αναστολέας της IL-17	Secukinumab (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-17A)	-Δερματική Ψωρίαση -Ψωριασική αρθρίτιδα - Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα	Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με συμβατικά DMARDs	150-300mg/εβδ για τις πρώτες 5 δόσεις και στη συνέχεια 150-300mg/μήνα
Αναστολέας λειτουργίας των B-λεμφοκυττάρων	Belimumab (ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του BlyS)	-ΣΕΛ		Belimumab: 10mg/kg κάθε 2 εβδομάδες για 3 δόσεις και συντήρηση με 10mg/kg κάθε 4 εβδομάδες

3. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΑΡΞΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών –ΕΡΕ 2012

(Οι συστάσεις αυτές αναπτύχθηκαν και ψηφίστηκαν σε ειδική συνεδρία κατά τη διάρκεια του 23^{ου} Πανελληνίου Ρευματολογικού Συνεδρίου (Αθήνα, Δεκέμβριος 2012))

(Δείτε και στο παράρτημα Πίνακες 1-7)

A. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Κριτήρια έναρξης θεραπείας με βιολογικό παράγοντα (Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών –ΕΡΕ 2012)

• **Όριο ενεργότητας ικανό για έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες:**

- *DAS28 >5.1 (ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και εναισθησία)*
- *DAS28 >3.2 (ή >3 αρθρώσεις με οίδημα και εναισθησία) και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (≥2)*

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- *Ρευματοειδής παράγοντας*
- *Αντί-CCP*
- *Διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε α/α*
- *HAQ>1*
- *Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων*

• **Κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας.**

- *Βελτίωση του DAS28 < 1.2 & τρέχον DAS28>5.1*

ή

- *≤30% βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων & ενεργείς αρθρώσεις >6 με οίδημα και εναισθησία*

B. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: Κριτήρια επιλογής ασθενών για έναρξη θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες

1. Ενεργός ΑΣ επί ≥ 4 εβδομάδες. Για να χαρακτηριστεί ενεργός η νόσος θα πρέπει:

- ο δείκτης BASDAI να είναι ≥ 4 (σε κλίμακα 0-10) και*
- να υπάρχει η σύμφωνη γνώμη του ειδικού (συνήθως ρευματολόγου με εμπειρία στη φλεγμονώδη οσφυαλγία και στους βιολογικούς παράγοντες). Η εκτίμηση του*

ειδικού βασίζεται σε: κλινική εξέταση- ιστορικό ασθενούς, εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες οξείας φλεγμονής ή ακτινολογικά ευρήματα)

2. Αποτυχία επαρκούς θεραπευτικής δοκιμής με ≥ 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:

- a. θεραπεία ≥ 3 μήνες στις μέγιστες συνιστώμενες η ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη
- b. θεραπεία < 3 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων

3. Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία με 1 από τα 2:

- a. Σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση, ή < 4 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων
- b. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα επί ≥ 2 μήνες

4. Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει ≥ 2 τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυται)

Γ. Ψωριασική αρθρίτιδα: Κριτήρια ενεργότητας νόσου για έναρξη θεραπείας με anti-TNF α παράγοντες:

1. Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή πρέπει να υπάρχουν > 3 διογκωμένες και > 3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
2. Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας, ως μια ενεργός άρθρωση μπορεί να θεωρηθεί η ιερολαγόνιος

4. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ

1. Πληροφορίες από τη λήψη του ιστορικού:

- ▲ Ιστορικό ή συμπτώματα συνηγορητικά υπερ συμπαγούς όγκου ή αιματολογικής κακοήθειας (B-συμπτωματολογία: πυρετός, απώλεια βάρους, νυχτερινές εφιδρώσεις, κνησμός).
- ▲ Ιστορικό φυματίωσης, επαφή με ασθενή με ενεργό φυματίωση ή συμπτώματα συμβατά με λοίμωξη από M.tuberculosis (πυρετός, κακουχία, απώλεια βάρους, βήχας, αιμόπτυση).
- ▲ Ιστορικό χρόνιας ή υποτροπιάζουσας ιογενούς λοίμωξης (χρόνια ηπατίτιδα B ή C, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις από HSV, VZV)
- ▲ Ιστορικό πολλαπλής σκλήρυνσης, απομυελινωτικής νευροπάθειας ή οπτικής νευρίτιδας.
- ▲ Ιστορικό σοβαρής αποφρακτικής ή διάμεσης πνευμονοπάθειας ή συμπτώματα συνηγορητικά υπερ χρόνιας αναπνευστικής πάθησης
- ▲ Ιστορικό υποκείμενης καρδιοπάθειας (δύσπνοια προσπαθείας, ορθόπνοια και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας).
- ▲ Προκαρκινωμάτωδεις καταστάσεις (πολύποδες παχέος εντέρου, αχαλασία οισοφάγου, οισοφάγος Barrett).
- ▲ Πρόσφατη χορήγηση εμβολίου με ζώντα μικροοργανισμό (BCG, εμβόλια με ζώντες ιούς).
- ▲ Κύηση ή προγραμματισμός κύησης.

2. Αντικειμενική εξέταση:

- ▲ Πυρετός και ευρήματα συνηγορητικά υπερ λοίμωξης (πυρετός, βήχας, δύσπνοια, θωρακικό άλγος, κοιλιακό άλγος, διαρροϊκές κενώσεις, έμετοι, δυσουρικά ενοχλήματα).
- ▲ Λεμφαδενοπάθεια και σπληνομεγαλία με ή χωρίς ηπατομεγαλία (αποκλεισμός λεμφοϋπερπλαστικού νοσήματος).
- ▲ Σημεία ενδεικτικά συμπαγούς όγκου.
- ▲ Σημεία σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας ή κίρρωσης.
- ▲ Σημεία απομυελινωτικής νόσου.
- ▲ Σημεία χρόνιας αναπνευστικής νόσου.

3. Ολοκλήρωση σχημάτων εμβολιασμού

- ▲ Ιδανικά δύο εβδομάδες με ένα μήνα πριν την έναρξη της θεραπείας με βιολογικό παράγοντα (ένα μήνα σε περίπτωση έναρξης Rituximab), ολοκλήρωση του εμβολιασμού έναντι:
 - της εποχιακής γρίπης,

- του πνευμονιοκόκκου
- του έρπητα ζωστήρα (σε άτομα άνω των 60 ετών),

4. Παρακλινικός έλεγχος

- ▲ Γενική αίματος
- ▲ ALT/AST/γGT,ALP, λευκωματίνη και ορολογικός έλεγχος για ηπατίτιδα Β και C
- ▲ Έλεγχος για HIV λοίμωξη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
- ▲ Ακτινογραφία θώρακος για αποκλεισμό φυματίωσης, κοινών ή ευκαιριακών λοιμώξεων ή παθολογικών καταστάσεων από τον πνεύμονα
- ▲ Αποκλεισμός λανθάνουσας Tb με A/a θώρακος, φυματινοαντίδραση και/ή IGRA
- ▲ Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών σε υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις πνεύμονα και παραρρινικών κοιλοτήτων ή σε περιπτώσεις χορήγησης Rituximab
- ▲ ANA, anti-dsDNA, ENA, αντισώματα για αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο (επί κλινικών ενδείξεων ύπαρξης νοσήματος συνδετικού ιστού).

5. Προδιαθεσικοί παράγοντες για σοβαρές λοιμώξεις στη RA που απαιτούν αυξημένη επαγρύπνηση:

- Προχωρημένη ηλικία (> 65).
- Χρήση κορτικοστεροειδών.
- Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.
- Συννοσηρότητα (στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσος, χρόνια πνευμονική πάθηση, σακχαρώδης διαβήτης, αλκοολισμός).

■ *Επιλογή αρχικού βιολογικού παράγοντα*

- Όλοι οι βιολογικοί παράγοντες, εκτός του Rituximab, έχουν επίσημη ένδειξη ως πρώτη βιολογική θεραπεία, όταν έχουν αποτύχει τα κλασσικά DMARDs. Η απόφαση εξατομικεύεται.
- Το Rituximab ως αρχικός βιολογικός παράγοντας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν υπάρχει αντένδειξη χρήσης των anti-TNFα παραγόντων, όπως σε ιστορικό λεμφουπερπλαστικού νοσήματος και συμπαγούς όγκου, χρόνιας ή υποτροπιάζουσας λοίμωξης με ενδοκυττάριο παθογόνο (HSV, VZV, Listeria), απομυελινωτικής νόσου/οπτικής νευρίτιδας ή συνύπαρξης νοσήματος συνδετικού ιστού (Συστάσεις Ελληνικού Αρχείου Βιολογικών Θεραπειών-EPE, 2012)

5. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΥΠΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ

■ Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας

- Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των βιολογικών παραγόντων πραγματοποιείται στους πρώτους 3-6 μήνες αγωγής. Κατά το 1^ο έτος της θεραπείας χρήσιμη είναι η εκτίμηση ανά 3μηνο. Ασθενείς σε ύφεση ή με χαμηλή ενεργότητα νόσου σε 2 διαδοχικές εκτιμήσεις, μπορεί να εκτιμώνται ανά 6 μήνες.
- Κλινική αξιολόγηση: 1) Ιστορικό και αντικειμενική εξέταση για την έγκαιρη αναγνώριση σημάτων κινδύνου (βλ. παρακάτω) και 2) Ποσοτικοποίηση της αποτελεσματικότητας της βιολογικής θεραπείας με τη χρήση ειδικών κλιμάκων αξιολόγησης της ενεργότητας της νόσου (δείκτες DAS28, CDAI, SDAI, αριθμός ενεργών αρθρώσεων κλπ) και της λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς (δείκτης HAQ, πίνακας 8).
- Εργαστηριακός έλεγχος ανά 2-3 μήνες: δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP), γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις (κρεατινίνη, ALT/AST, λευκωματίνη) και γενική ούρων.

■ Ανησυχητικά σημεία (*alarm signs*) κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Επαγρύπνηση και έγκαιρη αναγνώριση ανεπιθύμητων ενεργειών (αντιδράσεις υπερευαισθησίας ή εμφάνιση/αναζωπύρωση νοσημάτων):

- ⤴ Ενδείξεις αναζωπύρωσης φυματίωσης (πυρετός, επιδρώσεις, απώλεια βάρους, βήχας, αιμόπτυση) ή ενεργοποίησης ιογενούς λοίμωξης συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας (κακουχία, εύκολη κόπωση, ανορεξία, πυρέτιο, ίκτερος, ασκίτης)
- ⤴ Συμπτώματα και σημεία που αποδίδονται σε λοιμώξεις αναπνευστικού, ουροποιητικού, πεπτικού, οστών και αρθρώσεων, δέρματος και μαλακών μορίων ή επιδείνωση εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής
- ⤴ Εντοπισμένο οστικό άλγος (οστεομυελίτιδα, σπονδυλοδισκίτιδα)
- ⤴ Αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας (τοπικά ερύθημα, πόνος, κνησμός) ή
αντιδράσεις άμεσης υπερευαισθησίας (πυρετός με ρίγος, κεφαλαλγία, ναυτία, έμετοι, κνησμός, εξάνθημα, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, συριγμός, βράγχος φωνής, οίδημα λάρυγγα, άυξηση αρτηριακής πίεσης, υπόταση και καταπληξία) ή
αντιδράσεις επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας (αρθραλγίες, μυαλγίες, κνιδωτικό εξάνθημα, οίδημα προσώπου-χειρών)
- ⤴ Αδυναμία, εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους, νυχτερινές επιδρώσεις, επίμονος πυρετός (λέμφωμα)
- ⤴ Ωχρότητα, πετέχειες, εκχυμώσεις, βλεννογονικές αιμορραγίες (λέμφωμα)
- ⤴ Διόγκωση ήπατος, σπληνός, λεμφαδενοπάθεια (λέμφωμα)
- ⤴ Συμπτώματα και σημεία από το προσβεβλημένο όργανο (ανάπτυξης νεοπλασίας συμπαγούς οργάνου)

- ▲ Δύσπνοια προσπαθείας, ηρεμίας, ορθόπνοια, νυχτερινή παροξυσμική δύσπνοια (απορρυθμισε καρδιακής ανεπάρκειας)
- ▲ Οιδήματα κάτω άκρων, μη μουσικοί ρόγχοι βάσεων, καρδιακό άσθμα, διατεταμένες σφαγίτιδες, τρίτος καρδιακός τόνος (S3)(απορρυθμισε καρδιακής ανεπάρκειας)
- ▲ Συστηματικά συμπτώματα, εξάνθημα παρειών, δισκοειδείς βλάβες, έλκη στόματος, ορογονίτιδες, κυτταροπενίες, αρθραλγίες, θρομβώσεις
- ▲ Κλινική εικόνα παρόξυνσης ΧΑΠ (βήχας, δύσπνοια, παράταση εκπνοής, μουσικοί ρόγχοι)
- ▲ Διαταραχές οπτικής οξύτητας, παραισθησίες, διαταραχή ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών, απραξίες, δυσλειτουργία σφιγκτήρων, διαταραχή βάδισης και ισορροπίας, πάρεση προσωπικού νεύρου (απομυελινωτικό νόσημα)

■ Διακοπή βιολογικού παράγοντα

- ▲ Επί εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών
- ▲ Αναποτελεσματικότητα: η έλλειψη αποτελεσματικότητας (αστοχία) ενός παράγοντα ορίζεται για κάθε νόσημα (ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ) από τους πίνακες 2, 5 και 7 του παραρτήματος
- ▲ Επιθυμία του ασθενούς

■ Αλλαγή σε δεύτερο βιολογικό παράγοντα (switching)

- ▲ Σε **δεύτερο anti-TNFα**: επί θεραπευτικής αστοχίας* ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, από τη χορήγηση αρχικού anti-TNFα. Επί πρωτογενούς αστοχίας anti-TNFα παράγοντα καθώς και σε περιπτώσεις τοξικότητας σχετιζόμενης με anti-TNFα θεραπεία (φυματίωση, απομυελινωτικό νόσημα, ευκαιριακή λοίμωξη από ενδοκυττάριο μικρόβιο), προτείνεται η αλλαγή τάξης βιολογικού παράγοντα.
- ▲ Σε **Rituximab**: μέτρια προς σοβαρή ΡΑ ανθεκτική σε DMARDs και τουλάχιστον έναν anti-TNFα παράγοντα. Προτείνεται ως ο 2^{ος} βιολογικός παράγοντας εκλογής σε οροθετικούς (RF ή anti-CCP) ασθενείς
- ▲ Σε **Abatacept**: μέτρια προς σοβαρή ΡΑ ανθεκτική σε DMARDs ή τουλάχιστον έναν anti-TNFα παράγοντα
- ▲ Σε **Tocilizumab**: μέτρια προς σοβαρή ΡΑ ανθεκτική στη θεραπεία με DMARDs ή τουλάχιστον έναν anti-TNFα

***Πρωτογενής αστοχία**: μη ανταπόκριση του ασθενούς στην αρχική (πρώτους 3-6 μήνες) χορήγηση του φαρμάκου

***Δευτερογενής αστοχία**: απώλεια του θεραπευτικού αποτελέσματος μετά από αρχική ανταπόκριση στη χορήγηση βιολογικού παράγοντα

6. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ - ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ-ΑΛΛΑΓΗ

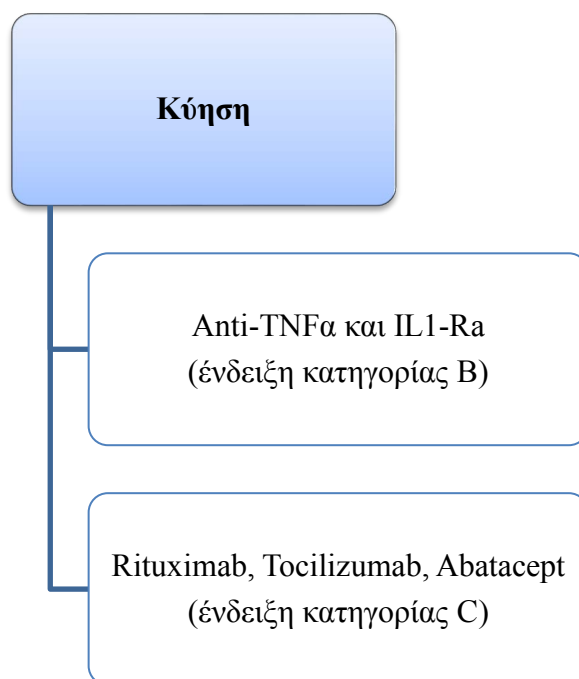
Παράγοντας	Αντενδείξεις	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Αλλαγή (switching)
Αναστολείς TNFα	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Ενεργός λοίμωξη <ul style="list-style-type: none"> ο Σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη (σηπτική αρθρίτιδα, λοίμωξη προσθετικής άρθρωσης, οστεομυελίτιδα, απόστημα, σήψη) ο Ευκαιριακή λοίμωξη ο Συστηματική μυκητιασική λοίμωξη ο Λοίμωξη με ενδοκυττάριο μικροοργανισμό (ερπητοιοί, listeria) ο Φυματίωση ▲ Σοβαρή ηπατική νόσος (κίρρωση, προχωρημένη ίνωση) από HBV, HCV, αλκοολισμός ▲ Λεμφουπεπλαστική νόσος τα τελευταία 5 έτη ▲ Νεοπλασία συμπαγούς οργάνου πλην βασικοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος τα τελευταία 5 έτη ▲ Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA III ή IV) ▲ Πολλαπλή σκλήρυνση ή άλλο απομυελινωτικό νόσημα, οπτική νευρίτιδα ▲ Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Συχνές (>10%) <ul style="list-style-type: none"> ο Αντιδράσεις έγχυσης ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας έως ορονοσία ο Αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία ο Ανοσογονικότητα: αντισώματα κυρίως έναντι των infliximab και adalimumab, τα οποία σχετίζονται με ελαττωμένη απόκριση και αντιδράσεις στον βιολογικό παράγοντα. ▲ Σπάνιες (<3%) <ul style="list-style-type: none"> ο Ηπατικές διαταραχές: ηπατίτιδα, ίκτερος, χολόσταση, οξεία ηπατική ανεπάρκεια ο Δερματικά εξανθήματα (ψωριασιόμορφο εξάνθημα, δακτυλιοειδές κοκκίωμα, γυροειδής αλωπεκία) ο Αναζωπύρωση ηπατίτιδας B (σε ασθενείς με χρόνια ή σπανιότερα λανθάνουσα HBV λοίμωξη) ο Λοιμώσεις: από κοινά μικρόβια και ιούς, ευκαιριακές λοιμώσεις από legionella και listeria, διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώσεις (Aspergillus, blastomyces, candida, coccidiomyces, histoplasma, pneumocystisjiroveci), ενεργός φυματίωση (γενικευμένη ή εξωπνευμονική) ή αναζωοπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης ο Επαγωγή αυτοαντισωμάτων όπως ANA και σπανιότερα (<1%) σύνδρομο ομοιάζον λύκου, κυρίως με infliximab, adalimumab ο Οπτική νευρίτιδα και απομυελινωτικά νοσήματα του ΚΝΣ (πολλαπλή 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Επί αποτυχίας αρχικού anti-TNFα παράγοντα, αλλαγή σε δεύτερο anti-TNFα* παράγοντα ή Rituximab (ιδιαίτερα εάν RF+ ή anti-CCP+), ή Abatacept ή Tocilizumab ▲ Επί πρωτογενούς αστοχίας, αλλαγή σε βιολογικό παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας ▲ Επί δευτερογενούς αστοχίας, αλλαγή σε διαφορετικό anti-TNFα παράγοντα ή σε βιολογικό παράγοντα διαφορετικής τάξης ▲ Επί τοξικότητας, αλλαγή σε διαφορετικό anti-TNFα παράγοντα (αντιδράσεις υπερευαισθησίας) ή σε βιολογικό παράγοντα διαφορετικής τάξης ▲ Επί τοξικότητας ειδικής για τους anti-TNFα παράγοντες (φυματίωση, απομυελινωτικό νόσημα) αλλαγή

		<ul style="list-style-type: none"> ο σκλήρυνση, GuillainBarre) 	<p>τάξης βιολογικού</p> <ul style="list-style-type: none"> ▲ Επί αστοχίας δύο διαφορετικών anti-TNFα παραγόντων, αλλαγή σε βιολογικό παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας
Αναστολείς IL-1	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Σοβαρή βακτηριακή λοίμωξη ▲ Υπερευαισθησία στο Anakinra ή σε πρωτεΐνες με προέλευση την E.coli ▲ Ουδετεροπενία ▲ Σοβαρή διαταραχή νεφρικής λειτουργίας (Crcl<30 ml/min) ▲ Σοβαρή ηπατική νόσος ▲ Ιστορικό ενεργού ή λανθάνουσας φυματίωσης ▲ Ιστορικό συμπαγούς όγκου ή αιματολογικής κακοήθειας 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Συχνές (>10%) <ul style="list-style-type: none"> ο Αντιδράσεις στο σημείο έγχυσης ▲ Σπάνιες (<5%) <ul style="list-style-type: none"> ο Βακτηριακές λοιμώξεις (συνήθως ανωτέρου αναπνευστικού και παραρρινικών κοιλοτήτων και σπάνια πνευμονία, φυματίωση και λοιμώξεις οστών και μαλακών μορίων) ο Κεφαλαλγία ο ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, διάρροια) 	<ul style="list-style-type: none"> ο Επί αποτυχίας αναστολέων IL-1, αλλαγή σε anti-TNFα ή Rituximab, Abatacept, Tocilizumab
Θεραπείες απαλοιφής των B-λεμφοκυττάρων (Rituximab)	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Σοβαρή ενεργός βακτηριακή ή ευκαιριακή λοίμωξη ▲ Σοβαρή ηπατική νόσος ▲ Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ▲ Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Συχνές (>5%) <ul style="list-style-type: none"> ο Αντιδράσεις έγχυσης ο Ουδετεροπενία οψίμου έναρξης ο Ενεργοποίηση χρόνιας ηπατίτιδας Β ▲ Σπάνιες <ul style="list-style-type: none"> ο Προιούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (κυρίως σε ασθενείς με ΣΕΛ) 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Επί αποτυχίας Rituximab χορήγηση Abatacept, Tocilizumab ή anti-TNFα παραγόντων εφόσον δεν έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί
Αναστολείς της IL-6	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Ενεργός ηπατική νόσος ▲ Ουδετεροπενία (<2000/mm³) ▲ Θρομβοπενία (<100000/mm³) ▲ Σοβαρή ή ευκαιριακή λοίμωξη ▲ Οικογενής δυσλιπιδαιμία 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Συχνές (>5%) <ul style="list-style-type: none"> ο Αύξηση ηπατικών ενζύμων ο Ουδετεροπενία ▲ Σπάνιες (<5%) <ul style="list-style-type: none"> ο Θρομβοπενία ο Υπερλιπιδαιμία ο Δερματικά εξανθήματα, τοπικές αντιδράσεις έγχυσης ο Υπέρταση, περιφερικά οιδήματα ο Ζάλη, κεφαλαλγία ▲ Πολύ σπάνιες (<1%) 	<ul style="list-style-type: none"> ▲ Επί αποτυχίας αλλαγή σε anti-TNF, Rituximab (ιδιαίτερα εάν RF+ ή anti-CCP+) ή Abatacept,

		<ul style="list-style-type: none"> ◦ Αναφυλαξία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ◦ Λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού ◦ Σοβαρές βακτηριακές, ιογενείς, μυκητιασικές, ευκαιριακές λοιμώξεις και φυματίωση, ειδικά όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά ◦ κοιλιακό άλγος, εξελκώσεις στόματος, γαστρικό έλκος, αύξηση σωματικού βάρους ◦ Επιπεφυκίτιδα 	
Αναστολείς της συνδιέγερσης των T-Λεμφοκυττάρων	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Ενεργός λοίμωξη ⤴ Υπερευαισθησία στο φάρμακο ⤴ Χρόνια αναπνευστική νόσος ⤴ Συγχορήγηση με anti-TNFαθεραπεία 	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Συχνές (>10%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Κεφαλαλγία, ζάλη ◦ Ναυτία, κοιλιακό άλγος, δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια ⤴ Σπάνιες (<1%) <ul style="list-style-type: none"> ◦ Αναφυλαξία, αντιδράσεις υπερευαισθησίας ◦ Σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις, λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού και ουροποιητικού ◦ Υπέρταση ◦ Εξάνθημα ◦ Οσφυαλγία 	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Επί αποτυχίας αλλαγή σε anti-TNF, Rituximab (ιδιαίτερα εάν RF+ ή anti-CCP+)ή Tocilizumab
Αναστολείς λειτουργίας B-λεμφοκυττάρων (Belimumab)	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Υπερευαισθησία στο φάρμακο 	<ul style="list-style-type: none"> ⤴ Έμετοι-ναυτία-διάρροια ⤴ Τοπικές αντιδράσεις έγχυσης και υπερευαισθησίας ⤴ Κεφαλαλγία-αυπνία-ημικρανία-κατάθλιψη ⤴ Λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού-ουροποιητικού-πεπτικού ⤴ Λευκοπενία ⤴ Πόνος κάτω άκρων 	
*: Δεδομένα από κλινικές μελέτες για αλλαγή σε 2 ^ο αντί-TNFα υπάρχουν μόνο για το golimumab.			

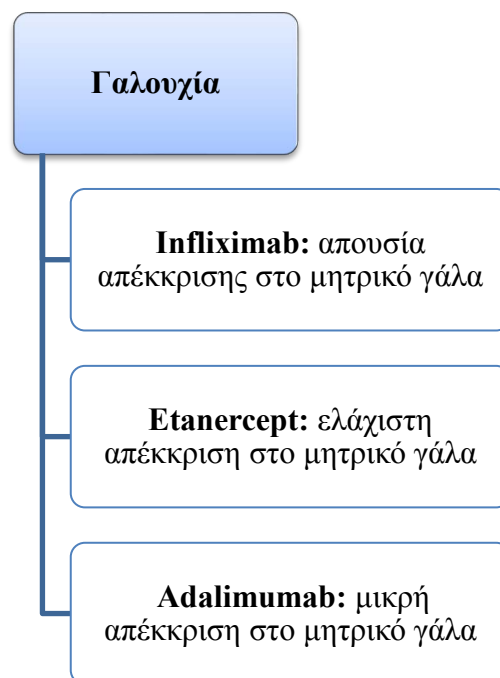
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ



- Οι βιολογικοί παράγοντες που περιέχουν το Fc τμήμα της IgG μεταφέρονται ενεργητικά μέσω του πλακούντα από τους Fc υποδοχείς της τροφοβλάστης. Στις μελέτες τοξικότητας εμβρύου σε ζώα, η έκθεση του εμβρύου κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης είναι πολύ μικρή. Ωστόσο, η μεταφορά δια του πλακούντα ξεκινά στις αρχές του 2^{ου} τριμήνου της κύησης και αυξάνεται μέχρι τον τοκετό, οπότε τα επίπεδα του παράγοντα στο έμβρυο είναι συγκρίσιμα ή και υψηλότερα από τη μητέρα.
- **Οι anti-TNFα παράγοντες και ο αναστολέας του υποδοχέα της IL-1, ανήκουν στην κατηγορία B (FDA):** χωρίς κίνδυνο από μελέτες σε ζωικά μοντέλα αλλά με ανεπαρκή στοιχεία από μελέτες σε ανθρώπους ή χωρίς κίνδυνο από μελέτες σε ανθρώπους αλλά με τοξικότητα σε ζωικά μοντέλα. Για τους παράγοντες αυτούς αν και δεν στοιχειοθετείται απόλυτη ασφάλεια, με βάση την παρούσα εμπειρία μπορεί να συστηθεί:
 - ✓ Για προγραμματισμένη εγκυμοσύνη: διακοπή της αγωγής με τη σύλληψη ή 3 μήνες πρό της σύλληψης, εφόσον το επιθυμεί το ζευγάρι και η νόσος βρίσκεται σε ύφεση.

- ✓ Για γυναίκες που συλλαμβάνουν υπό anti-TNFα: η συνέχιση της κύησης είναι ασφαλής αλλά ο anti-TNFα διακόπτεται. Εάν η συνέχιση της αγωγής με anti-TNFα κρίνεται απαραίτητη από τον θεράποντα για τον έλεγχο της νόσου, το ζευγάρι ενημερώνεται για την απουσία δεδομένων και η θεραπεία συναποφασίζεται με τον ιατρό.
- **Το Rituximab, Tocilizumab & Abatacept ανήκουν στην κατηγορία C (FDA):** μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στο έμβryo ενώ ανεπαρκή είναι τα στοιχεία από καλά σχεδιασμένες μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, το πιθανό όφελος της θεραπείας μπορεί να δικαιολογεί τη χρήση σε εγκύους παρά τον πιθανό κίνδυνο.
-Προτείνεται η διακοπή τους πρό της σύλληψης: 12 μήνες για το Rituximab, 10 εβδομάδες για το Abatacept και 6 μήνες για το Tocilizumab.
- **Χρήση σε άνδρες οι οποίοι πρόκειται να τεκνοποιήσουν:** οι anti-TNFα παράγοντες θεωρούνται ασφαλείς σε άνδρες οι οποίοι πρόκειται να τεκνοποιήσουν



Αν και τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η χορήγηση των ανωτέρω παραγόντων κατά τη διάρκεια του θηλασμού θεωρείται ασφαλής.

- ✓ **Abatacept:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση στο μητρικό γάλα. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλαζουν έως και 14 εβδομάδες από την τελευταία δόση

- ✓ **Rituximab:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση στο μητρικό γάλα. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν έως και 12 μήνες από την τελευταία δόση.
- ✓ **Tocilizumab:** Δεν υπάρχουν δεδομένα για την απέκκριση στο μητρικό γάλα. Για την απόφαση λαμβάνεται υπόψιν το όφελος της ασθενούς από την θεραπεία και το όφελος από την γαλουχία

Η θεραπευτική αντιμετώπιση κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας απαιτεί τη συνδυασμένη απόφαση ασθενούς και ιατρού, σταθμίζοντας τον κίνδυνο από τη διακοπή της θεραπείας και την πιθανή τοξικότητα στο έμβρυο/παιδί

- ✓ **Infliximab, Adalimumab:** διακόπτονται την 20η εβδομάδα της κύησης
- ✓ **Etanercept:** διακόπτεται την 30-32^η εβδομάδα της κύησης
- ✓ **Certolizumab:** μπορεί να συνεχιστεί με ασφάλεια καθ'όλη τη διάρκεια της κύησης

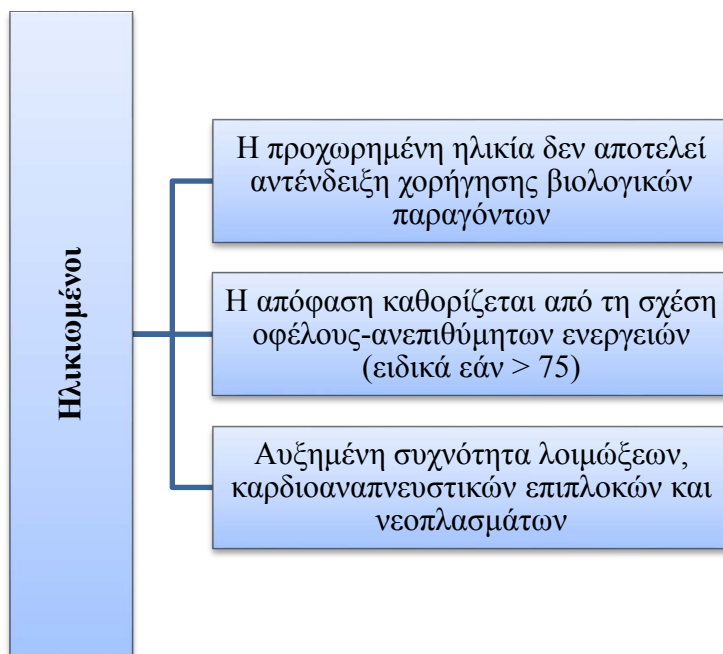
Για τους λοιπούς βιολογικούς παράγοντες, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης και ως εκ τούτου καλό είναι να αποφεύγονται και να αναζητώνται εναλλακτικές θεραπείες. Σε περίπτωση μη προγραμματισμένης κύησης το ζευγάρι ενημερώνεται για την απουσία δεδομένων και η θεραπεία συναποφασίζεται με τον ιατρό.

Εάν πρόκειται για προγραμματισμένη κύηση, συστήνεται διακοπή του RTX έξι μήνες πρό της σύλληψης και του TCZ τρεις μήνες πρό της σύλληψης.

Ασφαλείς βιολογικοί παράγοντες κατά τη διάρκεια της γαλουχίας είναι οι: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Etanercept και Certolimumab.

Αν και τα δεδομένα δεν είναι ικανοποιητικά για όλους τους βιολογικούς παράγοντες, η **πατρική έκθεση** στα φάρμακα αυτά δε φαίνεται να δημιουργεί πρόβλημα στο έμβρυο

2. ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ



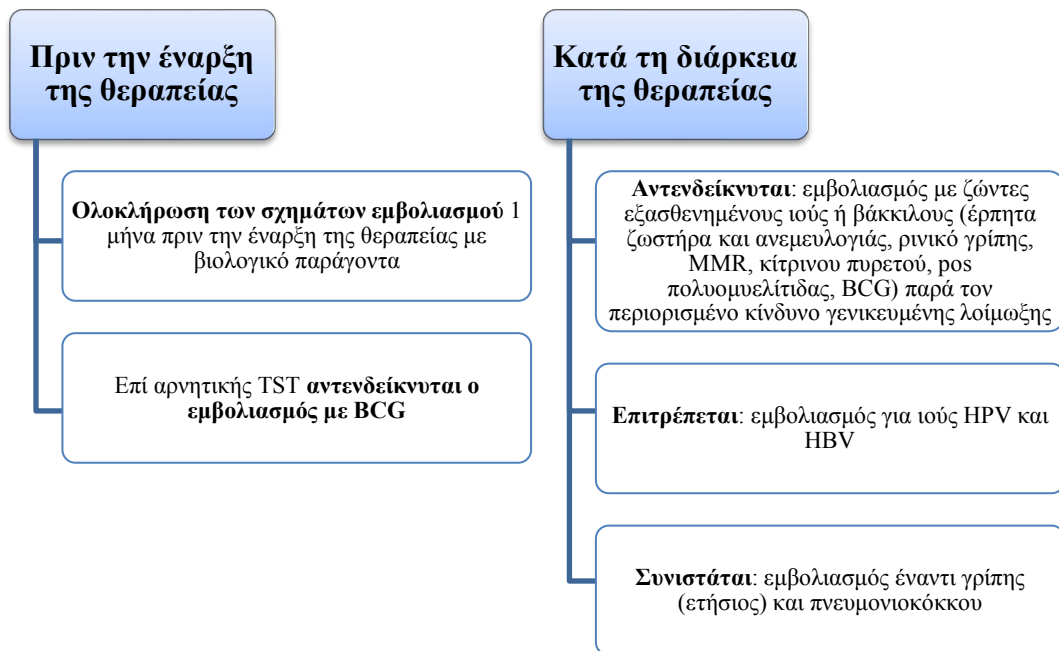
3. ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

- GFR >30 ml/min: καμία τροποποίηση στη δοσολογία
- GFR <30 ml/min: τροποποίηση της δόσης των anti-IL1 παραγόντων (Anakinra 100mgμέρα παρ' ημέρα)
- Νεφρική νόσος τελικού σταδίου: δεν υπάρχει αντένδειξη χορήγησης των anti-TNFα παραγόντων

Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης (GFR) σύμφωνα με την εξίσωση των Cockcroft-Gault:

$GFR = (140 - \text{ηλικία}) * \Sigma B (*0.85 \text{ εάν γυναίκα}) / 72 * \text{κρεατινίνη πλάσματος}$

4. ΕΜΒΟΛΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ



- Εμβολιασμός έναντι γρίπης και πνευμονιοκόκκου μπορεί να πραγματοποιηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με anti-TNFα, TCZ, ABA.
- Ο εμβολιασμός έναντι γρίπης και πνευμονιοκόκκου προτείνεται να γίνεται ένα μήνα πριν ή έξι μήνες μετά από χορήγηση θεραπειών απαλοιφής των B λεμφοκυττάρων
- Αντιτετανικός εμβολιασμός όπως στο γενικό πληθυσμό εκτός και εάν έχει προηγηθεί χορήγηση RTX τις τελευταίες 24 εβδομάδες οπότε συνιστάται και παθητική ανοσοποίηση

Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου:

- Μη εμβολιασμένος >65: PCV13 εφάπαξ και **τουλάχιστον** δύο μήνες μετά PPSV23 εφάπαξ
- Μη εμβολιασμένος <65: PCV13 εφάπαξ και PPSV23 τουλάχιστον δύο μήνες μετά. Το PPSV23 θα επαναληφθεί μία φορά εφάπαξ μετά το 65^ο της ηλικίας, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν συμπληρωθεί 5 έτη από την προηγούμενη δόση. Μία δόση PPSV23 δύναται να επαναληφθεί πριν τα 65
- Εμβολιασμένος με το ένα εκ των δύο: εάν έχει εμβολιαστεί με το PPSV23, το PCV13 θα γίνει τουλάχιστον ένα έτος μετά. Εάν έχει προηγηθεί το PCV13, το PPSV23 θα ακολουθήσει τουλάχιστον δύο μήνες μετά.

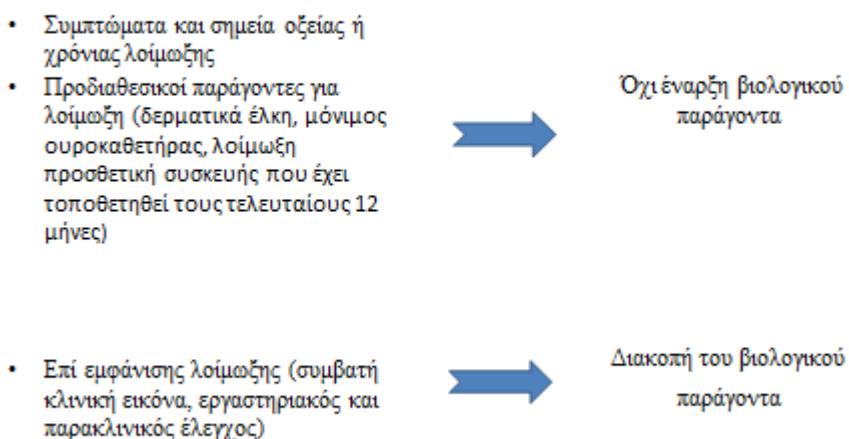
Εμβολιασμός έναντι του έρπητα ζωστήρα: μία εφάπαξ δόση > 60

Εμβολιασμός για τον HPV: σε ηλικία 11-12 ετών και σε 13-26 ετών εφόσον δεν έχουν εμβολιαστεί ή ολοκληρώσει τα σχήματα

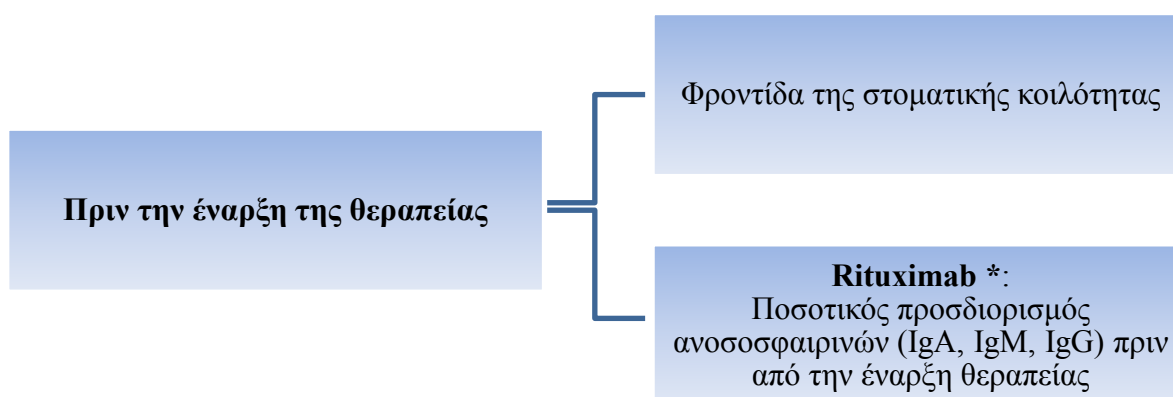
5. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A. Προφυλάξεις – Αντενδείξεις

Ιστορικό ή τρέχουσα βακτηριακή, μυκητιασική ή ευκαιριακή λοίμωξη



B. Έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας

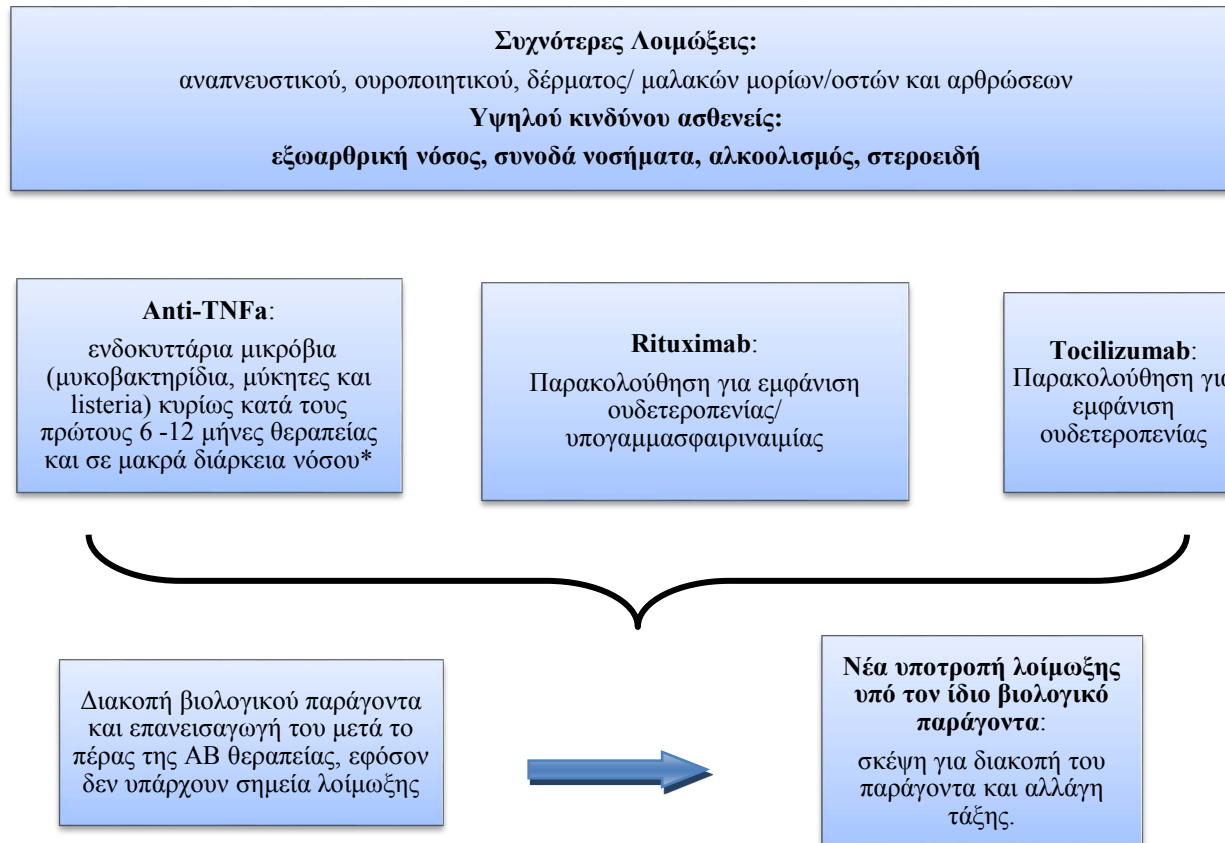


Γ. Rituximab και λοιμώξεις

- **Rituximab και ανοσοσφαιρίνες:**
 - ✓ Τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών μετρώνται πριν την έναρξη θεραπείας με Rituximab.
 - ✓ Παρακολούθηση του επιπέδου ανοσοσφαιρινών πριν την επαναχορήγηση Rituximab συνιστάται σε περίπτωση υποτροπιάζουσών λοιμώξεων ή συνύπαρξης και άλλων παραγόντων κινδύνου για λοιμώξεις (μεγάλη ηλικία, μειωμένος τίτλος IgG στην έναρξη).

- ✓ Χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρίνης IgG <600mg/dl (όχι ακριβές όριο-συνήθως κάτωθεν του κατώτερου φυσιολογικού) πριν την έναρξη της θεραπείας, αυξάνουν τον κίνδυνο για υποτροπιάζουσες βακτηριακές λοιμώξεις (5% των ασθενών) και απαιτείται αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους.
 - ✓ Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται κατά την έναρξη της αγωγής, σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα IgG και παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για λοιμώξεις (ηλικία, χρόνια πνευμονοπάθεια, καρδιακή ανεπάρκεια, εξωαρθρική νόσος).
 - ✓ Σε ασθενείς υπό αγωγή με Rituximab, με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις και χαμηλά επίπεδα IgG, πρέπει να αναζητώνται εναλλακτικές θεραπείες. Πριν την έναρξη της θεραπείας, συνιστάται εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου.
 - ✓ Δεν υπάρχει τεκμηρίωση αυξημένου κινδύνου αναζωπύρωσης φυματίωσης με RTX. Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση με α/α θώρακος και Mantoux ή IGRA δοκιμασίες δεν απαιτείται πριν την έναρξη χορήγησης RTX, εκτός και εάν πραγματοποιείται αλλαγή από anti-TNFα. (Ann Rheum Dis. 2011 Jun;70(6):909-20. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis.)
- Επί αλλαγής από anti-TNFα παράγοντα σε RTX, συνιστάται να μεσολαβούν 4-8 εβδομάδες από την τελευταία δόση anti-TNFα. Επί αλλαγής από RTX σε anti-TNFα συνιστάται να μεσολαβούν 4 μήνες.
 - **Late Onset ουδετεροπενία:** Ουδετεροπενία που μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και 5-6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και να διαρκέσει έως και ένα έτος. Επίπτωση 1-2% σε ασθενής με RA. Καλοήθης, συνήθως αυτοπεριοριζόμενη, με χαμηλή επίπτωση λοιμώξεων. Σπάνια σοβαρή < 500 ουδετερόφιλα (οπότε υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων). Δεν αποτελεί αντένδειξη επαναχορήγησης του RTX (μετά την ανάκαμψη των ουδετερόφιλων) και παρουσιάζει αυξημένη επίπτωση παρουσία χαμηλών επιπέδων IgM και υψηλών δόσεων στεροειδών.

Δ. Λοίμωξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας



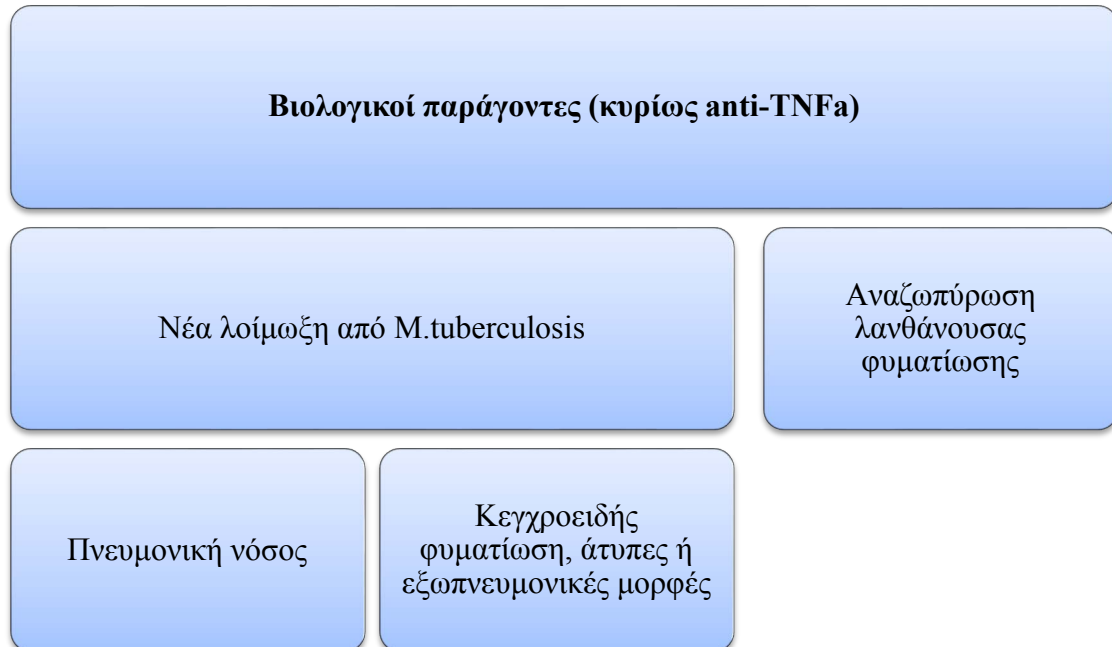
*Επί άτυπων εκδηλώσεων (FUO, χρόνια συστηματικά συμπτώματα, παγκυτταροπενία) απαιτείται αποκλεισμός Tb ή ενδημικών λοιμώξεων όπως η βρουκέλλωση και η λεισμανίαση ενώ επί οξείας σήψης απαιτείται έλεγχος για λοιμώξεις από κοινά παθογόνα και λιστέρια

E. Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP)

- Παράγοντες κινδύνου για PJP: ηλικία >65, υψηλές δόσεις στεροειδών, συνυπάρχουσα πνευμονική νόσος, ταυτόχρονη χορήγηση DMARDs
- Δεν υπάρχουν επί του παρόντος δεδομένα που να στηρίζουν την προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών στους υψηλού κινδύνου ασθενείς, λόγω της μακροχρόνιας πορείας και θεραπείας της νόσου και των ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιβιοτικά
- Απαιτείται επαγρύπνηση για την έγκαιρη αναγνώριση της λοίμωξης: μη ειδικά συμπτώματα από το αναπνευστικό, με ή χωρίς πυρετό, δύσπνοια ή πτώση του SpO₂ στην προσπάθεια και διάχυτα, αμφοτερόπλευρα διηθήματα στην α/α ή HRCT θώρακος
- Προφυλακτική θεραπεία μετά από νόσηση για όσο διαρκεί η ανοσοκατασταλτική θεραπεία και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διακοπή της

6. ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ (TB)

A. Ιστορικό λοίμωξης, λανθάνουσα ή ενεργός φυματίωση



- Ο κίνδυνος ανάπτυξης TB είναι μεγαλύτερος, όταν οι anti-TNFα παράγοντες συγχωρηγούνται με κορτικοστεροειδή ή DMARDs.
- Συνήθως πρόκειται για αναζωπύρωση λανθάνουσας λοίμωξης.
- Μικρότερος ο κίνδυνος με την χορήγηση non-anti TNFα παραγόντων (ABA, TCZ, RTX)
- Επί έναρξης RTX, δεν είναι απαραίτητος ο έλεγχος για λανθάνουσα TB (βλ. και παραπάνω). Ωστόσο, για το εάν τελικά θα γίνει έλεγχος ή όχι, λαμβάνονται υπόψη οι προηγούμενες θεραπείες (anti-TNFα) και οι δόσεις των στεροειδών που έχουν χορηγηθεί.

B. Έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση (latent TB infection, LTBI) πριν την έναρξη βιολογικού

- ✓ TST ή /και IGRA
- ✓ Ακτινογραφία θώρακος (F+P)

Ενδείξεις έναρξης αγωγής για LTBI:

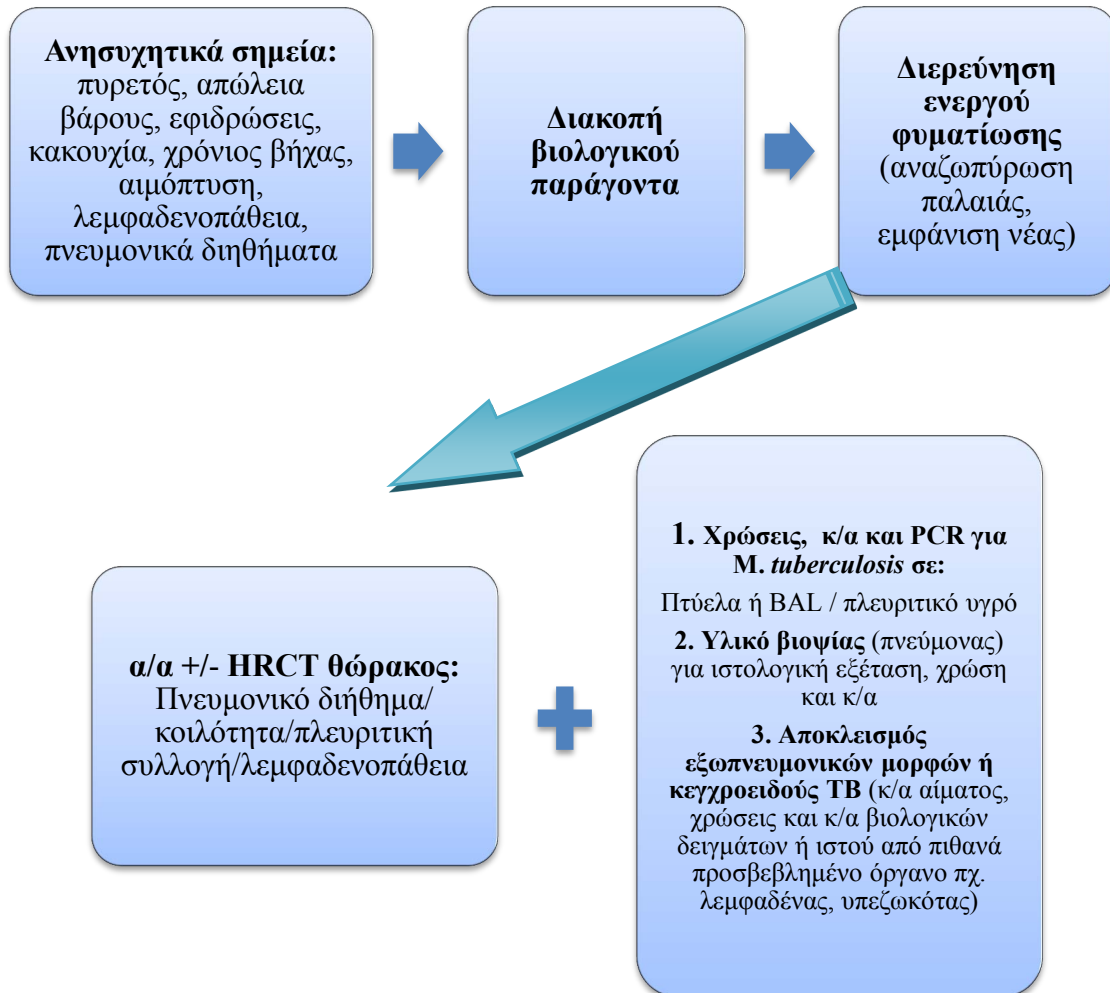
- i) TST \geq 5mm ή /και θετική δοκιμασία IGRA
- ii) Ινωτικά στοιχεία κορυφών στην απλή α/α θώρακος, παρά τις αρνητικές δοκιμασίες TST ή IGRA

Αγωγή για λανθάνουσα TB

Isoniazide (INH) για 9 μήνες
ή
Rifampicin (RIF) για 4 μήνες

Έναρξη αντι-TB αγωγής τουλάχιστον 1 μήνα πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα

Γ. Ανάπτυξη φυματίωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βιολογικό παράγοντα



- ✓ **Η νόσος σε ασθενείς υπό anti-TNFα είναι συχνά:**
 - Εξωπνευμονική
 - Γενικευμένη
 - Με άτυπες εκδηλώσεις (π.χ. πνευμονική νόσος με κφ α/α και αμβληχρή συμπτωματολογία)
- ✓ **Η βιοψία μπορεί να μην αποκαλύπτει τα τυπικά κοκκιώματα και οι ειδικές χρώσεις μπορεί να είναι αρνητικές λόγω χαμηλού μικροβιακού φορτίου.**

Δ. Θεραπεία ενεργού φυματίωσης

Ενεργός TB

Συνολική διάρκεια: **6 μήνες**
4πλό σχήμα για 2 μήνες [INH + RIF + εθαμβουτόλη (EMB) +
πυραζιναμίδη (PYRA)] και
2πλό σχήμα για 4 μήνες (INH + RIFA).

Η συνολική διάρκεια και το θεραπευτικό σχήμα εξατομικεύονται ανάλογα με τη μορφή της TB, την αντοχή του στερέχους του μυκοβακτηριδίου και τη φαρμακευτική τοξικότητα*

*Έλεγχος για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας:

- **Αρχικός έλεγχος (baseline):** γενική αίματος, ALT/AST, ουρικό οξύ, νευρολογική εξέταση και έλεγχος οπτικής οξύτητας και αντίληψης των χρωμάτων
- **Κάθε μήνα:** ALT/AST (σε ειδικές κατηγορίες ασθενών: προχωρημένη ηλικία, ηπατοπάθεια, αλκοολισμός)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **INH:** Ηπατοτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια, δερματικό εξάνθημα
- **RIF:** Ηπατοτοξικότητα, αιμολυτική αναιμία, θρομβοπενία, πορτοκαλόχροες εκκρίσεις (πχ. ούρα)
- **EMB:** Μείωση οπτικής οξύτητας και διαταραχή της αντίληψης των χρωμάτων (πράσινο-κόκκινο)
- **PZA:** Ηπατοτοξικότητα, υπερουριχαιμία

Η αντιμετώπιση της ενεργού TB πρέπει να γίνεται σε στενή συνεργασία με πνευμονολόγο ή ειδικό λοιμώξεων

Ιστορικό παλαιάς φυματίωσης

Δεν έχει λάβει ικανοποιητική αντιφυματική αγωγή

Έχει λάβει
ικανοποιητική
αντιφυματική αγωγή

Ενεργός TB

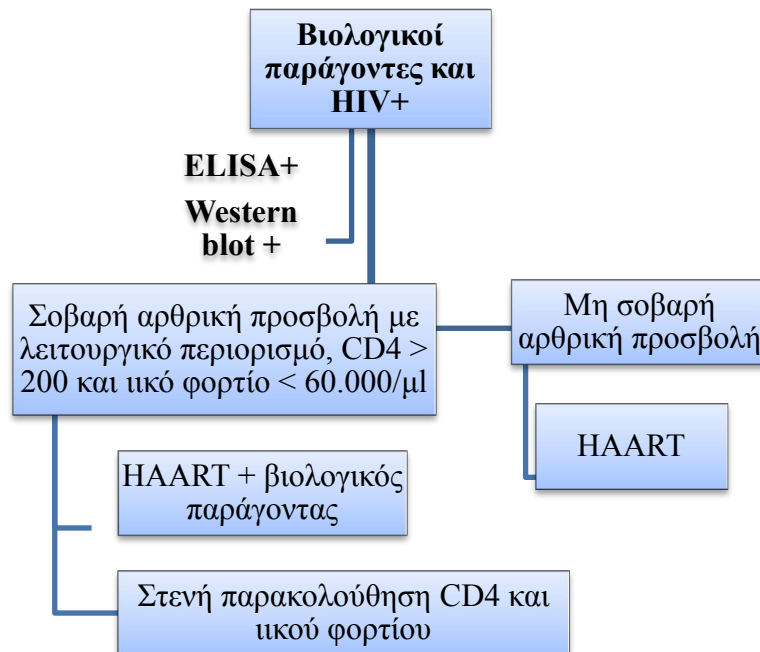
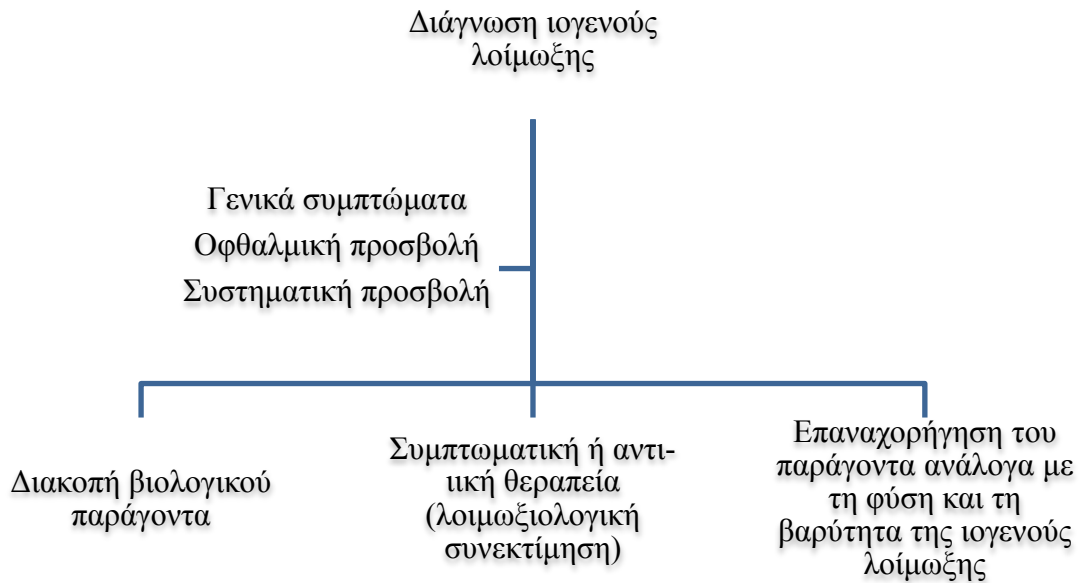
Εάν Κ/α πτυέλων και
Α/α θώρακος (-)

Έναρξη βιολογικού
παράγοντα

Αντιφυματική αγωγή

Θεραπεία για
λανθάνουσα TB
Βιολογικός παράγοντας
εκλογής: **RTX**

7. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (VZV, HSV, HIV)

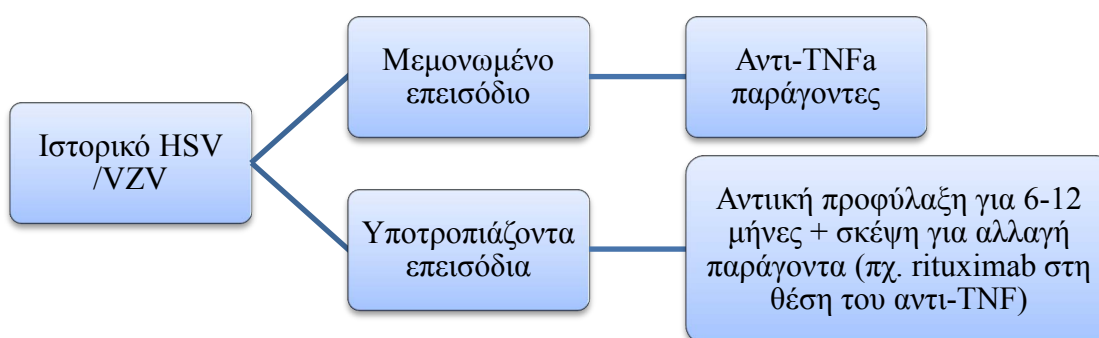


Βιολογικοί παράγοντες και HIV: Αυξημένη επίπτωση ευκαιριακών ή κοινών λοιμώξεων

8. ΕΡΠΗΤΟΙΟΙ (CMV, EBV, HSV, VZV)

- Δεν υπάρχει ισχυρή συσχέτισης βιολογικών παραγόντων με αναζωπύρωση λοιμώξεων από EBV ή CMV
- Αναζωπύρωση λοίμωξης από HSV ή VZV επιβάλλει έναρξη αντικής θεραπείας εντός 72 ωρών για την αποφυγή γενικευμένης νόσου. Η αναζωπύρωση (ειδικά του HSV) αποτελεί συχνό κλινικό πρόβλημα και συνήθως επαρκεί η PO θεραπεία.
Εξαιρέσεις: εγκεφαλίτιδα, σοβαρή βλεννογονίτιδα και προσβολή > 2 δερματομίων (για VZV λοίμωξη)

Βιολογικοί παράγοντες και ιστορικό λοίμωξης με HSV/VZV



Αντιϊκή θεραπεία σε HSV ή VZV λοίμωξη:

- **HSV εγκεφαλίτιδα ή γενικευμένη νόσος:** IV Ακυκλοβίρη 10 mg/kg κάθε 8 ώρες για τουλάχιστον 14-21 ημέρες
- **HSV οισοφαγίτιδα:** IV Ακυκλοβίρη 5-10 mg/kg κάθε 8 ώρες ή PO 400 mg 3-5 φορές την ημέρα για 7-10 ημέρες
- **VZV πνευμονία, εγκεφαλίτιδα:** IV Ακυκλοβίρη 30mg/kg/ημέρα για τουλάχιστον 7 ημέρες

Αντιϊκή προφύλαξη σε υποτροπιάζοντα επεισόδια:

- **Υποτροπιάζουσα HSV γεννητική ή βλεννογονοδερματική λοίμωξη:** PO Ακυκλοβίρη 400 mg 2 φορές την ημέρα για 6-12 μήνες ή για όσο διαρκεί η ανοσοκαταστολή

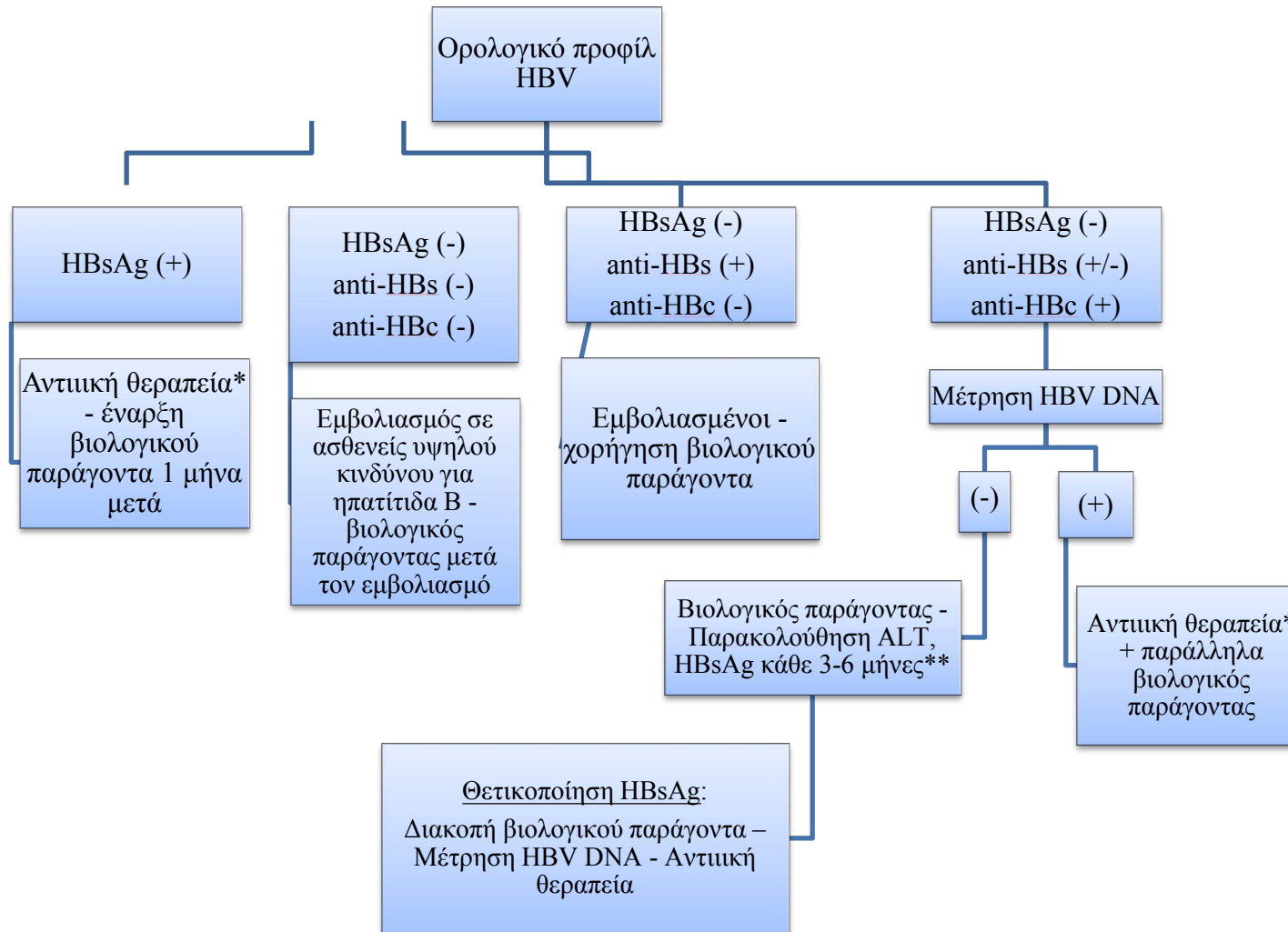
VZV ανοσοποίηση:

- Όλοι οι ασθενείς άνω των 50 ετών, τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα (μία δόση, ανεξαρτήτως τίτλου αντισωμάτων)

9. ΗΠΑΤΟΤΡΟΠΟΙ ΙΟΙ

Α. HBV λοίμωξη

Οι βιολογικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αναζωπύρωσης λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV). Κατά συνέπεια, πριν την έναρξη βιολογικού παράγοντα, είναι απαραίτητος ο έλεγχος για HBV λοίμωξη, ο οποίος περιλαμβάνει τα ακόλουθα: HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc. Ανάλογα με τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου, ακολουθείται ο ακόλουθος αλγόριθμος:



* Προτιμούνται νεότεροι αντιικοί παράγοντες με χαμηλή πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών HBV (entecavir, tenofovir). Παλαιότεροι παράγοντες (πχ.λαμβιβουδίνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ανενεργούς φορείς [HBV DNA \leq 2000 IU/ml, ALT φυσιολογική και απουσία ή ελάχιστη φλεγμονή και/ή ίνωση στη βιοψία (εφόσον πραγματοποιηθεί)]. Ηπατολογική συνεκτίμηση

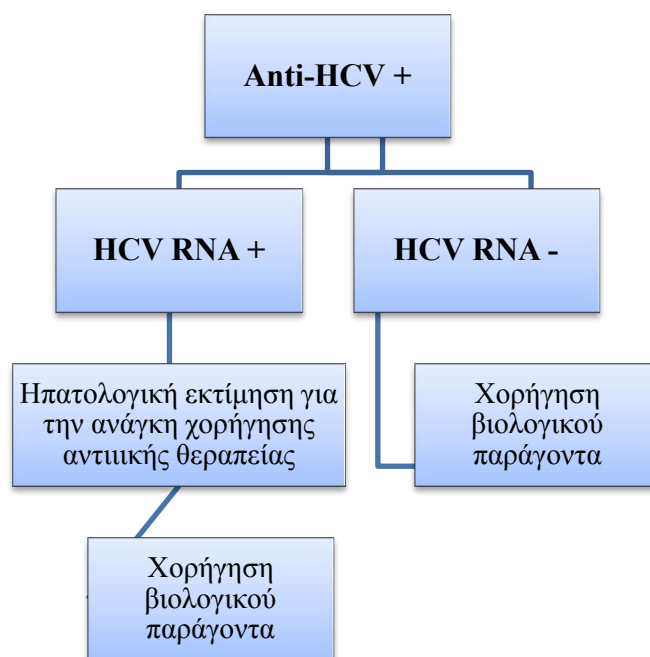
** Ειδικά για τη χορήγηση RTX, οι πρόσφατες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Γαστρεντερολογίας συστήνουν την προφυλακτική χορήγηση αντιϊκής θεραπείας σε όλους τους anti-HBc(+) ασθενείς, ανεξάρτητα από το ιικό φορτίο (οι οδηγίες, ωστόσο, βασίζονται σε δεδομένα από αιματολογικούς ασθενείς με λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα). Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα, ο κίνδυνος HBV επανενεργοποίησης είναι μικρότερος και οι ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο μπορούν να παρακολουθούνται στενά με ALT και HBsAg κάθε 3-6 μήνες, χωρίς να λάβουν αντιϊκή θεραπεία. Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση για θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται κατόπιν ηπατολογικής συνεκτίμησης.

Παρακολούθηση μετά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα:

- ✓ **AST/ALT:** Κάθε 3 μήνες σε όλους τους ασθενείς
- ✓ **HBsAg:** Κάθε 3-6 μήνες σε anti-HBc (+) ασθενείς με μη ανιχνεύσιμο HBV DNA στην έναρξη
- ✓ **HBV DNA:** Κάθε 6 μήνες σε HBsAg (+) ασθενείς ή anti-HBc (+) ασθενείς με ανιχνεύσιμο HBV DNA στην έναρξη

Αντένδειξη χορήγησης βιολογικών παραγόντων: Προχωρημένη ηπατική νόσος (κίρρωση με στάδιο κατά Child-Pugh B ή C)

Β. Λοίμωξη με HCV



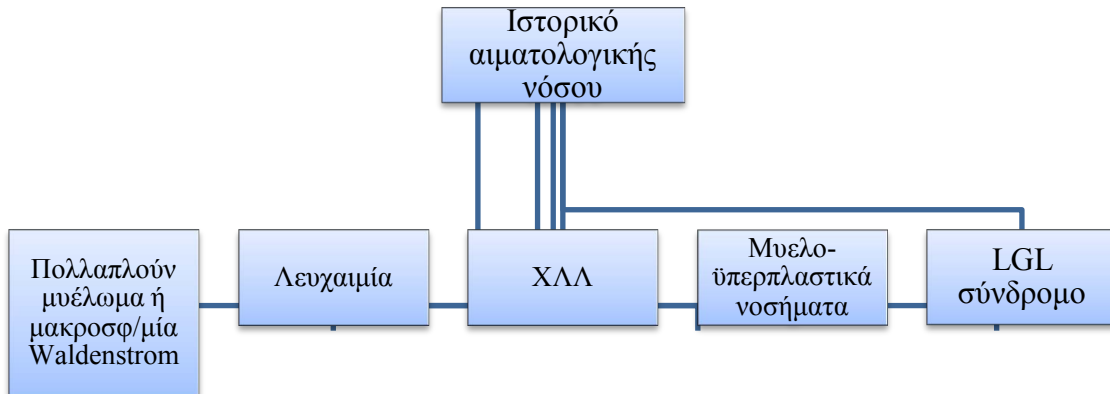
Παρακολούθηση μετά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα: ALT/AST και HCV RNA κάθε 3-6 μήνες

Απόλυτη αντένδειξη χορήγησης βιολογικών παραγόντων: Προχωρημένη ηπατική νόσος (κίρρωση με στάδιο κατά Child-Pugh B ή C).

Child-Pugh σταδιοποίηση: Σταδιοποίηση ηπατικής νόσου με αξιολόγηση των ακόλουθων παραμέτρων: ολική χολερυθρίνη ορού, αλβουμίνη ορού, χρόνος προθρομβίνης, παρουσία ασκίτη ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

10. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

A. Ιστορικό αιματολογικής νόσου

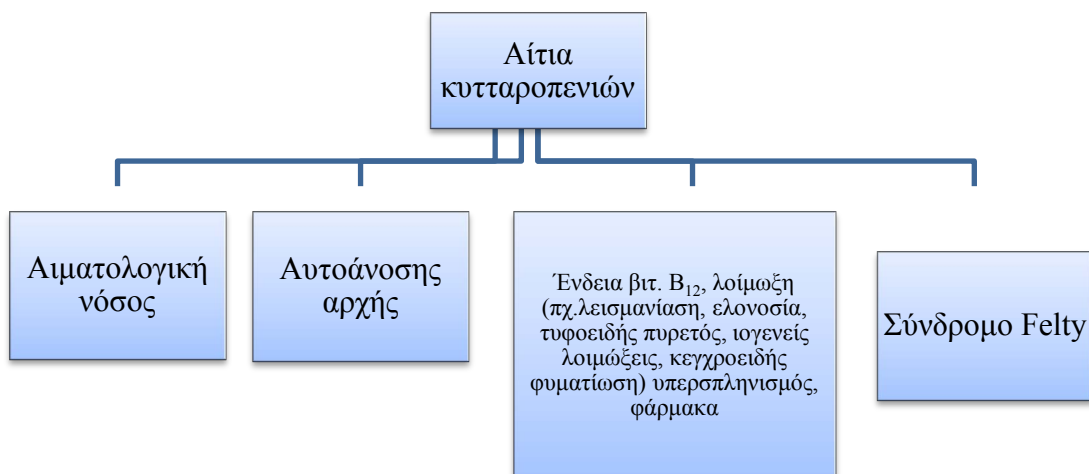


- **Πολλαπλόν μυέλωμα, μακροσφαιριναιμία Waldenstrom, λευχαιμία, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα:** Η χρήση των anti-TNFα αντενδείκνυται εφόσον δεν έχουν παρέλθει 5 έτη από τη διάγνωση της νόσου. **Βιολογικός παράγοντας εκλογής:** Rituximab. Εάν αναπτυχθεί κάποιο από τα παραπάνω νοσήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βιολογικό παράγοντα, ο βιολογικός παράγοντας διακόπτεται και δεν επαναχορηγείται.
- **ΧΛΛ: Για όσο διάστημα** η νόσος παραμένει ανενεργός και δεν παρατηρούνται επιπλοκές (οργανομεγαλία, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή θρομβοπενία, Β-συμπτωματολογία), μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε βιολογικός παράγοντας (ειδικά στις σπονδυλοαρθρίτιδες, όπου οι anti-TNFα παράγοντες αποτελούν τη μόνη επιλογή).
- **LGL σύνδρομο:** Μπορεί να χορηγηθεί οποιοσδήποτε βιολογικός παράγοντας, καθώς το σύνδρομο σχετίζεται συχνά με αυτοάνοσα νοσήματα

Β. Προκαρκινικές αιματολογικές καταστάσεις



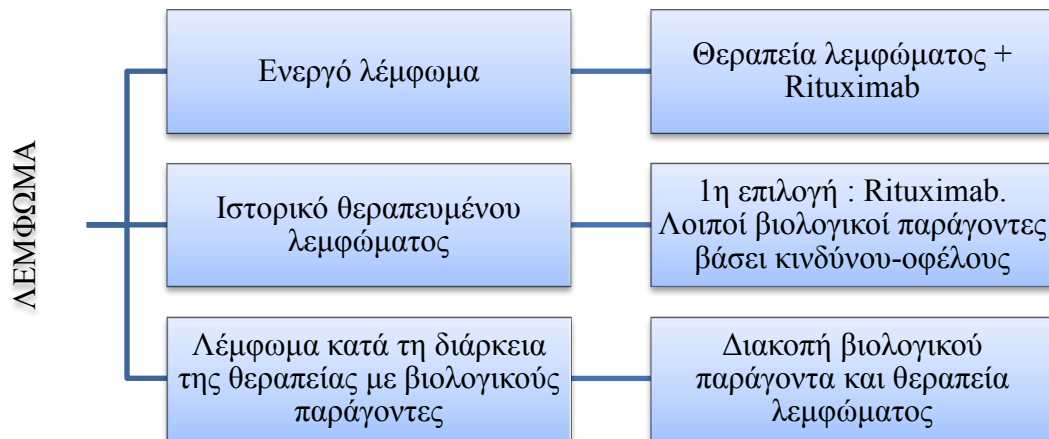
Γ. Κυτταροπενίες



- Η χορήγηση του βιολογικού παράγοντα καθορίζεται από την υποκείμενη αιτία, τη σοβαρότητα και αναστρεψιμότητα της κυτταροπενίας και τον κίνδυνο εμφάνισης λοίμωξης
- Επί κυτταροπενίας αυτοάνοσης αρχής (κεντρικής ή περιφερικής αιτιολογίας), προτιμάται το Rituximab

11. ΛΕΜΦΩΜΑ

Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε ασθενείς με ΡΑ είναι αυξημένος (x2-3) και σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Η χρήση βιολογικών παραγόντων δεν αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο.



12. ΣΥΜΠΙΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Δεδομένα από τα αρχεία παρακολούθησης ασθενών που λαμβάνουν anti-TNFα παράγοντες αποκαλύπτουν αυξημένο (x2) κίνδυνο εμφάνισης μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος και οριακά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μελανώματος. Δεν τεκμηριώνεται αυξημένη επίπτωση κακοήθων νεοπλασμάτων συμπαγών οργάνων.



Στις σπονδυλαρθρίτιδες και σε κακοήθειες με χαμηλό κίνδυνο μικρομεταστάσεων, μπορεί να χορηγηθεί anti-TNFα παράγοντας εντός 5 ετών από τη διάγνωση του νεοπλάσματος

Μελέτες από τοπικά registries αξιολογούν τη χορήγηση των anti-TNFα παραγόντων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και νεοπλάσματα συμπαγών οργάνων όπως ο μαστός, μετά την παρέλευση 5 ετών από τη διάγνωση του νεοπλάσματος

Χορήγηση βιολογικού παράγοντα

Αντένδειξη σε:

Επιλεκτική χορήγηση,
όπου είναι απολύτως
απαραίτητο

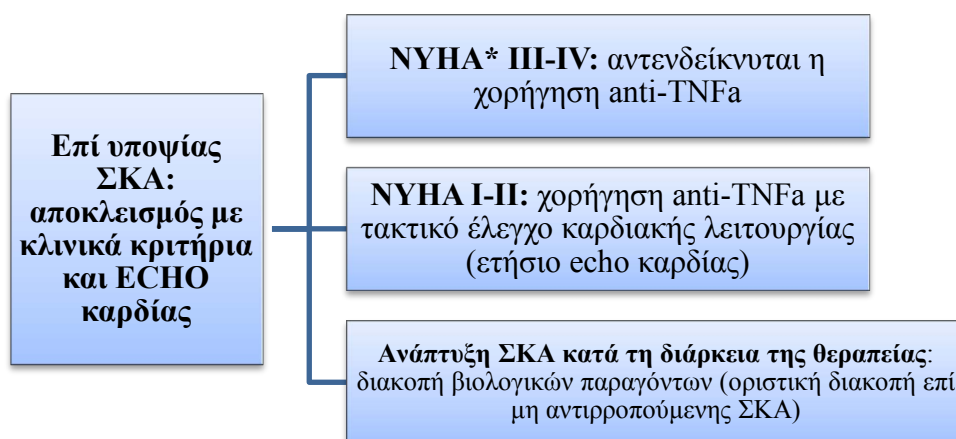
Ασθενείς ελεύθερους
νόσου που συνεχίζουν
να λαμβάνουν
χημειοθεραπεία

Ασθενείς ελεύθερους
νόσου, που είχαν
λεμφαδενικές ή
απομακρυσμένες
μεταστάσεις

**Προκαρκινωματώδεις
καταστάσεις:** πολύποδες
παχέος εντέρου, δυσπλασία
τραχήλου μήτρας, οισοφάγος
Barrett, οικογενειακό
ιστορικό Ca μαστού ή
ωθηκών

13. ΣΥΜΦΟΡΗΤΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΣΚΑ)

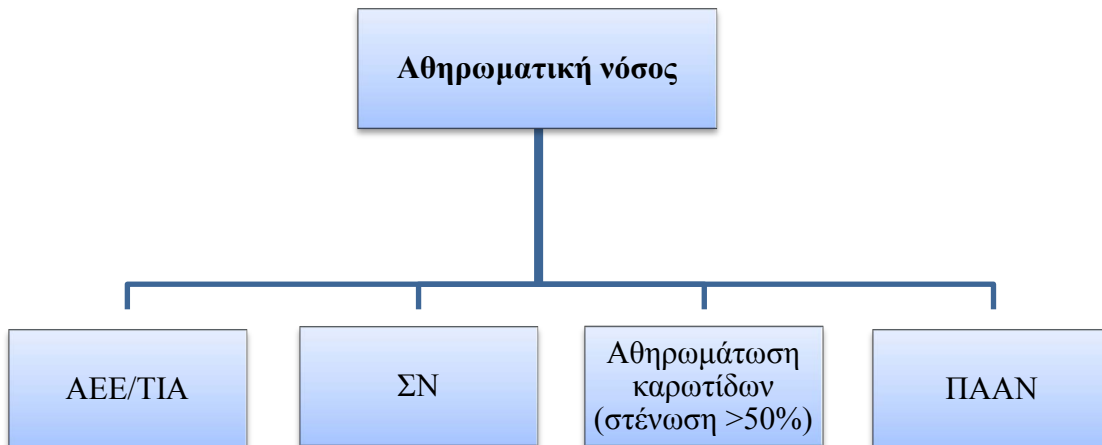
- Η χρήση βιολογικών παραγόντων δε σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση νεοεμφανιζόμενης ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας.
- Οι **anti-TNFα** παράγοντες **αντενδείκνυται** επί ΣΚΑ σταδίου **NYHA III-IV**
- **Βιολογικοί παράγοντες εκλογής επί ΣΚΑ:** Rituximab, Abatacept, Tocilizumab
- Σημειώνεται ότι σε ΣΚΑ σταδίου **NYHA IV**, δεδομένα ασφαλούς χορήγησης υπάρχουν μόνο για το **RTX**.



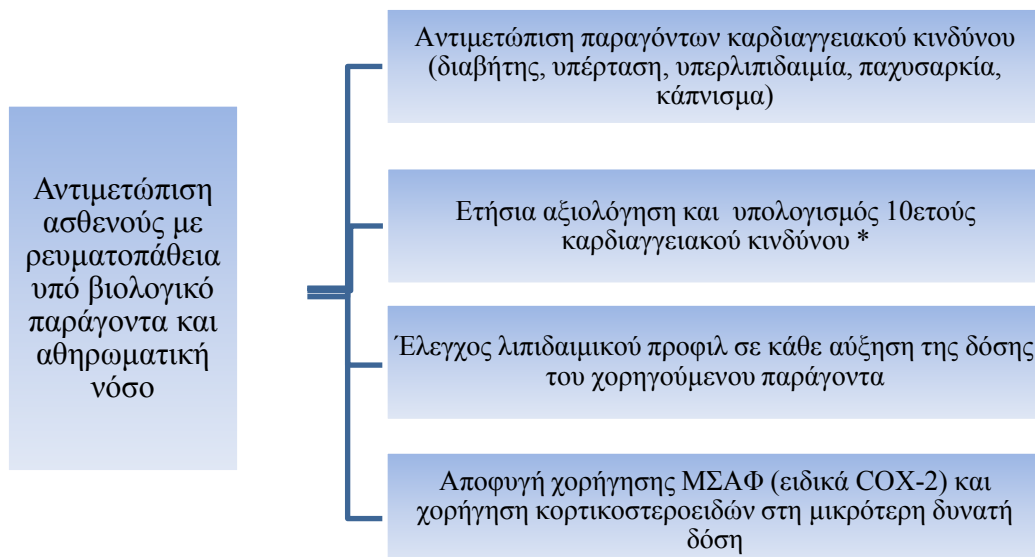
Σταδιοποίηση σοβαρότητας ΣΚΑ κατά New York Heart Association:

- ✓ **NYHA I:** Χωρίς περιορισμό στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα (κόπωση, δύσπνοια ή στηθαγχικό άλγος)
- ✓ **NYHA II:** Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα δεν προκαλεί συμπτώματα (κόπωση, δύσπνοια ή στηθαγχικό άλγος)
- ✓ **NYHA III:** Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης φυσική δραστηριότητα οδηγεί σε συμπτώματα
- ✓ **NYHA IV:** Αδυναμία πραγματοποίησης οποιασδήποτε δραστηριότητας χωρίς δυσκολία. Συμπτώματα και στην ηρεμία.

14. ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



- Οι βιολογικοί παράγοντες δεν αντενδείκνυται επί ύπαρξης αθηρωματικής νόσου, εφόσον δεν έχει αναπτυχθεί καρδιακή ανεπάρκεια
- Επί οξέος συμβάματος (οξύ στεφανιαίο σύμβαμα ή ΑΕΕ) κατά τη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας, διακόπτεται ο βιολογικός παράγοντας. Η επαναχορήγηση καθορίζεται από τη βαρύτητα και τις επιπλοκές του συμβάματος, καθώς και από την ενεργότητα της υποκείμενης ρευματολογικής νόσου.

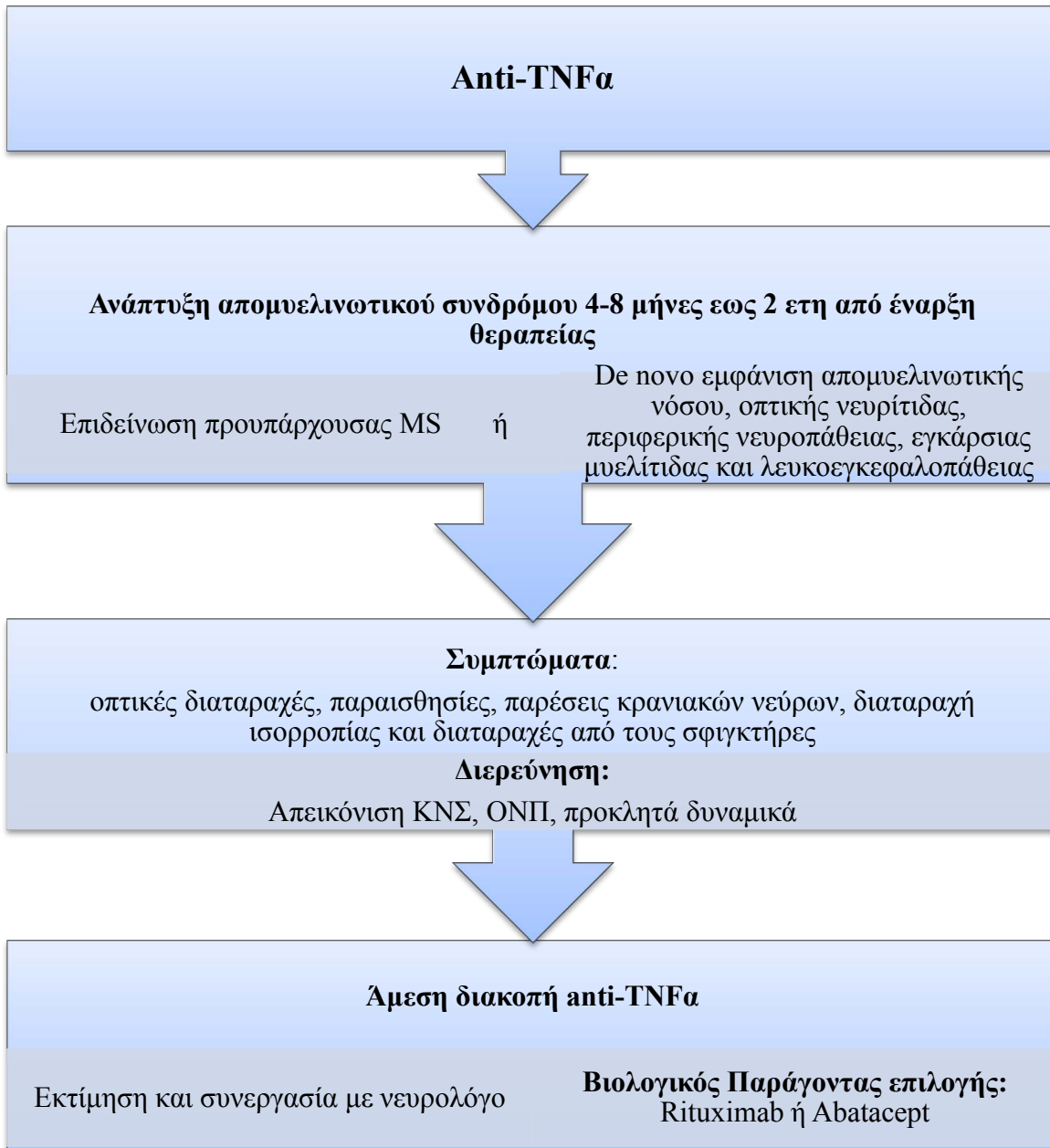


* Προσδιορισμός 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου με χρήση της ελληνικής έκδοσης του SCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (Hellenic Heart SCORE) και τις οδηγίες της Ελληνικής Εταιρίας Αθηροσκλήρωσης.

Hellenic Heart Score: Υπολογισμός της πιθανότητας θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη (<http://www.hellenic-score.gr>) σε άτομα 40 - 65 ετών χωρίς γνωστή αθηρωματική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη ή χρόνια νεφρική νόσο

- ✓ < 5%: Μέτριος-χαμηλός κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα
- ✓ 5-10%: Υψηλός κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα
- ✓ >10%: Πολύ υψηλός κίνδυνος για θανατηφόρο καρδιαγγειακό σύμβαμα

15. ΑΠΟΜΥΕΛΙΝΩΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

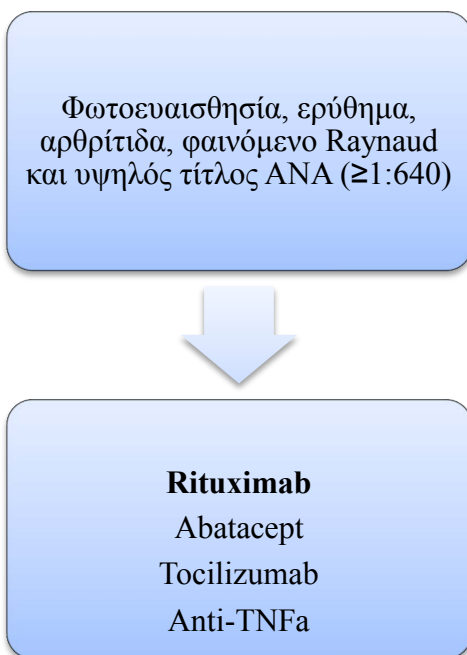


Αντένδειξη χορήγησης anti-TNFα: Πολλαπλή σκλήρυνση, άλλη απομυελινωτική νόσος, οπτική νευρίτιδα

Σημειώνεται ότι σπάνια επιπλοκή της χορήγησης RTX αποτελεί η εμφάνιση προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (progressive multifocal leucoencephalopathy, PML). Σε αυτές τις περιπτώσεις, το φάρμακο διακόπτεται οριστικά.

16. ΕΠΙΛΟΓΗ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΣΕ ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΑΛΛΗΛΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ ΜΕ ΝΟΣΗΜΑ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

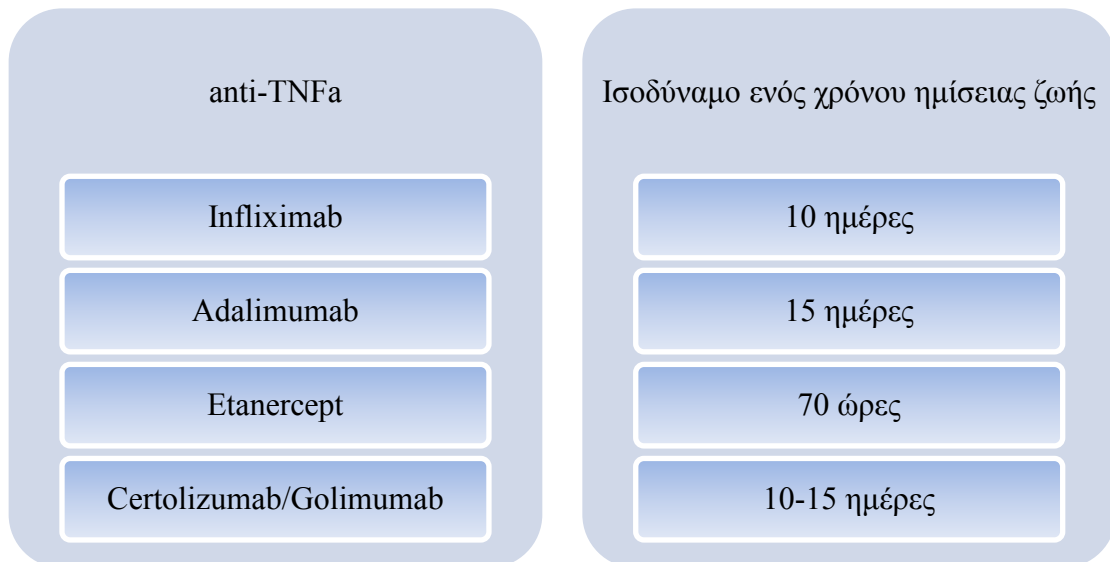
Η χορήγηση anti-TNFα δεν αντενδύκνεται. Ωστόσο προτιμάται γενικά η αποφυγή των anti-TNFα παραγόντων, όπου αυτό είναι εφικτό.



17. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

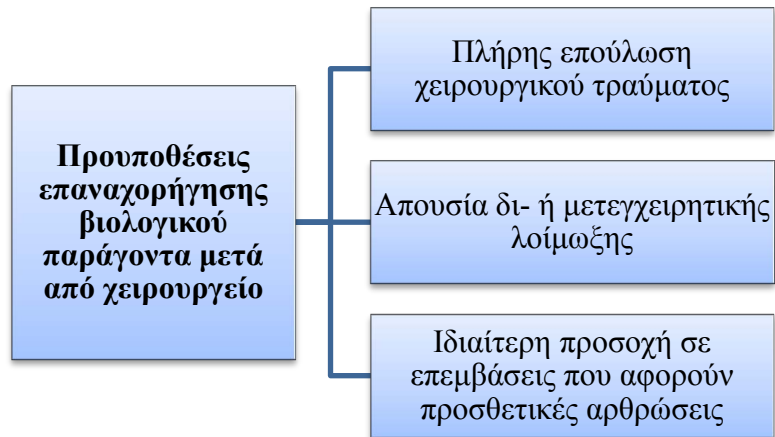
Α. Προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση

- Διακοπή anti-TNF α παραγόντων σε χρόνο που αντιστοιχεί σε 3-5 χρόνους ημίσειας ζωής του φαρμάκου πριν το χειρουργείο

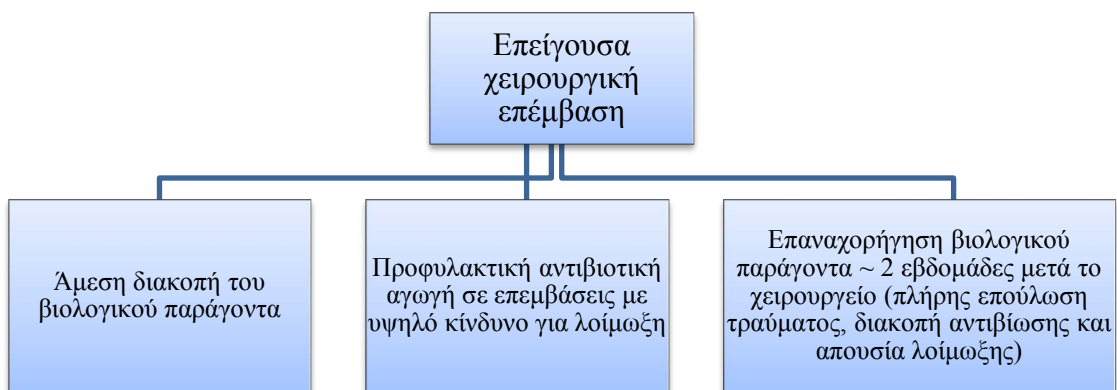


Παράγοντες που καθορίζουν το διάστημα διακοπής της θεραπείας (αυξημένος κίνδυνος για περιεγχειρητική λοίμωξη)		
Παράγοντες σχετικοί με την επέμβαση <u>Υψηλού κινδύνου επεμβάσεις:</u> Αρθροπλαστική και επεμβάσεις σχετικές με προσθετικές αρθρώσεις, χειρουργικές επεμβάσεις παχέος εντέρου και κοιλίας	Παράγοντες σχετικοί με τον ασθενή Ιστορικό λοίμωξης (κυρίως δέρματος-τραύματος,) παρουσία προσθετικής άρθρωσης, διαβήτη, ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών)	Σοβαρότητα ρευματολογικής νόσου Ενεργότητα και ανταπόκριση στη θεραπεία

Η χρονική στιγμή διακοπής του βιολογικού παράγοντα εξατομικεύεται ανάλογα με την παρουσία των ανωτέρω παραγόντων κινδύνου.



B. Επείγουσα χειρουργική επέμβαση



18. ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

- Πριν τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων συνιστάται εξέταση και αποκατάσταση οδοντιατρικών προβλημάτων
- Κατά το διάστημα χορήγησης της βιολογικής θεραπείας επιβάλλεται φροντίδα της στοματικής υγιεινής και τακτική οδοντιατρική παρακολούθηση
- **Οδοντιατρικές επεμβάσεις ρουτίνας (οδοντιατρικός καθαρισμός, έμφραξη):** Δε χρειάζεται διακοπή του βιολογικού παράγοντα - συνιστάται προφυλακτική ΑΒ αγωγή κατά περίπτωση (σε ασθενείς με πολλαπλές συννοσηρότητες ή αυξημένο εν γένει κίνδυνο για λοίμωξη)
- **Οδοντιατρικές επεμβάσεις με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης (διάνοιξη αποστήματος, εξαγωγή οδόντος):** Συνιστάται διακοπή του βιολογικού παράγοντα και προφυλακτική ΑΒ αγωγή
- **Τοποθέτηση εμφυτεύματος:** Δε χρειάζεται διακοπή του βιολογικού παράγοντα. Χορηγείται προφυλακτική ΑΒ αγωγή και επιβάλλεται στενή παρακολούθηση για το ενδεχόμενο ανάπτυξης λοιμώξεων

Γ. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ (Πίνακες από τις οδηγίες του Ελληνικού Αρχείου Βιολογικών Θεραπειών- EPE 2012)

Πίνακας 1. Δείκτης DAS28 (Disease Activity Score 28)

- Ο DAS28 είναι ένας σύνθετος δείκτης υπολογισμού της ενεργότητας της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Υπολογίζεται από τις εξής 4 μεταβλητές:
 - Αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων (28)
 - Αριθμό διογκωμένων αρθρώσεων (28)
 - ΤΚΕ
 - Σφαιρική γνώμη του ασθενούς (κλίμακα 0-100)

- Οι 28 αρθρώσεις οι οποίες εκτιμώνται για οίδημα και ευαισθησία είναι:
 - 2 ώμοι, 2 αγκώνες, 2 καρποί, 10 μετακάρπιο-φαλαγγικές, 10 εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικές και τα 2 γόνατα

- Όρια ενεργότητας ρευματοειδούς αρθρίτιδας με βάση την τιμή του DAS28*:
 - >5.1: έντονα ενεργός νόσος
 - >3.2 και ≤5.1: μέτρια ενεργότητα
 - ≤3.2: ήπια ενεργός
 - <2,6: ύφεση

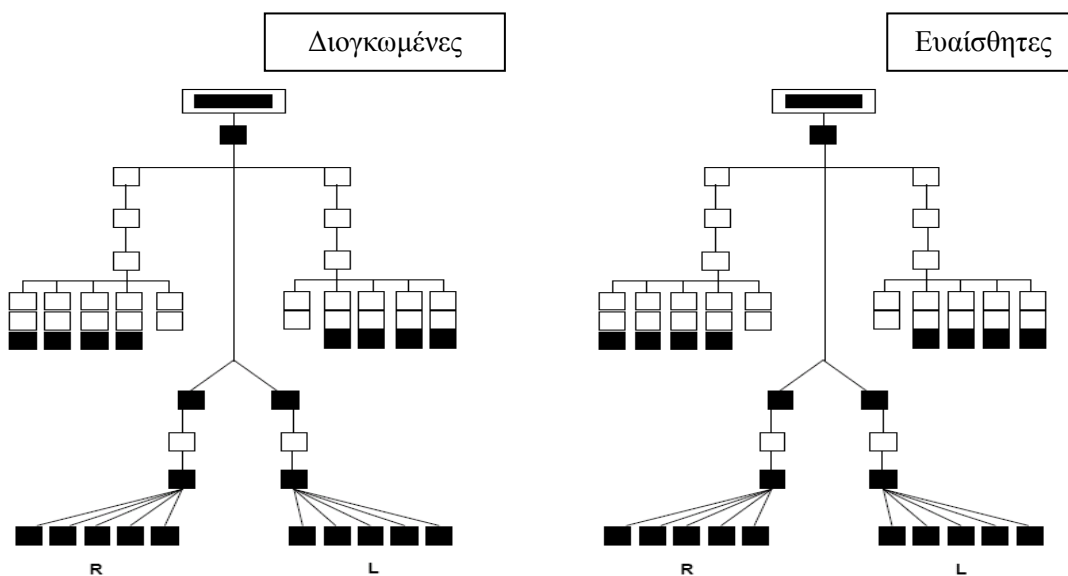
Παραδείγματα:

* DAS28 >5.1: Όριο υψηλής ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:

- 10 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=25 και γνώμη ασθενούς=25
- 6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=40 και γνώμη ασθενούς=40

* DAS28 >3.2: Όριο μέτριας ενεργότητας. Ενδεικτικά αντιστοιχεί σε:

- 3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία, ΤΚΕ=10 και γνώμη ασθενούς=10.



Πίνακας 2. Όρια ενεργότητας νόσου που καθορίζουν την έναρξη αγωγής με βιολογικό παράγοντα ή την αποτυχία της θεραπείας

• Όριο ενεργότητας ικανό για έναρξη θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες:

- DAS28 >5.1 (ή >6 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία)
- DAS28 >3.2 (ή >3 αρθρώσεις με οίδημα και ευαισθησία) και παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων (≥ 2)

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες

- Ρευματοειδής παράγοντας
- Αντί-CCP
- Διαβρώσεις σε άκρα χέρια ή πόδια σε α/α
- HAQ >1
- Προσβολή μεγάλων αρθρώσεων

• Κριτήρια διακοπής θεραπείας με βιολογικούς παράγοντες λόγω ελλείψεως αποτελεσματικότητας.

- Βελτίωση του DAS28 < 1.2 & τρέχον DAS28 >5.1
ή
- $\leq 30\%$ βελτίωση του αριθμού των ενεργών αρθρώσεων & ενεργείς αρθρώσεις >6 με οίδημα και ευαισθησία

Πίνακας 3. Δείκτης ενεργότητας BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) .

Παρακαλούμε σημειώστε με μια κάθετη γραμμή την απάντησή σας σε κάθε ερώτηση

σχετικά με την κατάστασή σας την περασμένη εβδομάδα

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο κόπωσης / εξάντλησης;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου στον αυχένα, ράχη ή στα ισχία;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου-οιδήματος στις άλλες αρθρώσεις εκτός του αυχένα-ράχης-ισχίων;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο δυσφορίας από περιοχές ευαίσθητες στο άγγιγμα ή στην πίεση;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πρωινής δυσκαμψίας από την στιγμή που ξυπνήσατε.

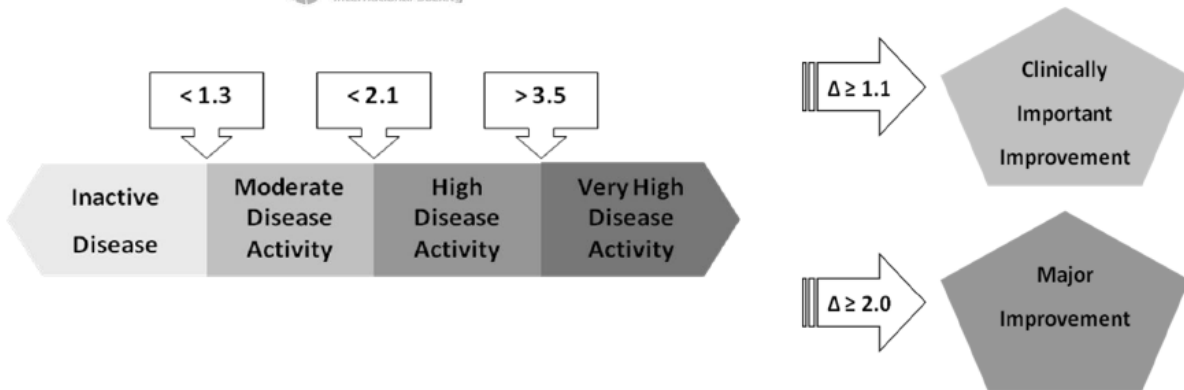
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Καθόλου _____ Πολύ σοβαρό

Πόση ώρα διαρκεί η πρωινή δυσκαμψία από την στιγμή που ξυπνήσατε;

0 ώρα ½ ώρα 1 ώρα 1½ ώρα 2 ώρες ή περισσότερο

--	--	--	--	--	--	--	--



Έναρξη θεραπείας με anti-TNFα όταν ASDAS>2.1

1) How would you describe the overall level of AS neck, back or hip pain you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None Very severe

2) How long does your morning stiffness last from the time you wake up?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

0 1 2 or more hours

3) How active was your spondylitis on average during the last week?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Not active Very active

4) How would you describe the overall level of pain/swelling in joints other than neck, back or hips you have had?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

None Very severe

5) C-reactive protein (mg/L)?

Πίνακας 4. Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα: Κριτήρια επιλογής ασθενών για έναρξη θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες

4. Ενεργός ΑΣ επί ≥ 4 εβδομάδες. Για να χαρακτηριστεί ενεργός η νόσος θα πρέπει:
 - a. ο δείκτης BASDAI να είναι ≥ 4 (σε κλίμακα 0-10) *και*
 - b. να υπάρχει η σύμφωνη γνώμη του ειδικού (συνήθως ρευματολόγου με εμπειρία στη φλεγμονώδη οσφυαλγία και στους βιολογικούς παράγοντες). Η εκτίμηση του ειδικού βασίζεται σε: κλινική εξέταση- ιστορικό ασθενούς, εργαστηριακά ευρήματα (δείκτες οξείας φλεγμονής ή ακτινολογικά ευρήματα)
5. Αποτυχία επαρκούς θεραπευτικής δοκιμής με ≥ 2 ΜΣΑΦ. Επαρκής θεραπευτική δοκιμή με ΜΣΑΦ είναι η:
 - a. θεραπεία ≥ 3 μήνες στις μέγιστες συνιστώμενες η ανεκτές δόσεις, εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη
 - b. θεραπεία < 3 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων
6. Στους ασθενείς με περιφερική αρθρίτιδα θα πρέπει εκτός των ΜΣΑΦ να έχει αποτύχει και θεραπεία με 1 από τα 2:
 - a. Σουλφασαλαζίνη: επί 4 μήνες σε δόση 3gr/ημέρα ή στη μέγιστη ανεκτή δόση, ή < 4 μήνες λόγω δυσανεξίας, τοξικότητας ή αντενδείξεων
 - b. Μεθοτρεξάτη: $\geq 7,5$ mg/εβδομάδα επί ≥ 2 μήνες
4. Στους ασθενείς με συμπτωματική ενθεσίτιδα θα πρέπει να έχουν αποτύχει ≥ 2 τοπικές εγχύσεις κορτικοειδών (εάν δεν αντενδείκνυται)

Πίνακας 5. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες σε ΑΣ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

- Η εκτίμηση της κλινικής αποτελεσματικότητας γίνεται 12-16 εβδομάδες μετά την έναρξη αγωγής
- Ως αναποτελεσματική θεωρείται η θεραπεία όταν η βελτίωση του BASDAI είναι $< 50\%$ ή < 2 μονάδων σε κλίμακα 0-10

Πίνακας 6. Ψωριασική αρθρίτιδα: Κριτήρια ενεργότητας νόσου για έναρξη θεραπείας με anti-TNF α παράγοντες:

3. Σε ασθενείς με περιφερική προσβολή πρέπει να υπάρχουν >3 διογκωμένες και >3 ευαίσθητες αρθρώσεις, παρά την επαρκή θεραπευτική δοκιμή με DMARDs, όπως αυτή αναφέρεται στην περίπτωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας
4. Επί παρουσίας ιερολαγονίτιδας, ως μια ενεργός άρθρωση μπορεί να θεωρηθεί η ιερολαγόνιος

Πίνακας 7. Κριτήρια διακοπής θεραπείας με αντί-TNF παράγοντες σε ΨΑ λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

1. Περιφερική αρθρίτιδα. Για την εκτίμηση της περιφερικής αρθρίτιδας προτείνεται ο δείκτης PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria. Ο δείκτης PsARC υπολογίζεται από τις εξής παραμέτρους:

1. γνώμη ασθενούς (0-5)
2. γνώμη ιατρού (0-5)
3. αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων
4. αριθμός ευαίσθητων αρθρώσεων

Κλινική απάντηση με βάση τον PsARC ορίζεται ως βελτίωση σε 2 από τις 4 εκτιμώμενες παραμέτρους (μια από τις οποίες πρέπει να είναι ο αριθμός των διογκωμένων ή ευαίσθητων αρθρώσεων) χωρίς επιδείνωση σε καμιά από αυτές

Στις παραμέτρους 1 και 2 βελτίωση είναι η ελάττωση κατά 1 και επιδείνωση η αύξηση κατά 1 σε κλίμακα (0-5). Στις παραμέτρους 3 & 4 βελτίωση είναι η μείωση κατά 30%

2. Για τους ασθενείς με προεξάρχουσα αξονική προσβολή αναποτελεσματική εκτιμάται η απάντηση όταν η βελτίωση του BASDAI είναι <50% ή <2 μονάδων σε κλίμακα 0-10

Πίνακας 8. Δείκτης λειτουργικής ικανότητας (HAQ)

Σημειώστε την απάντηση που περιγράφει καλύτερα την συνήθη ικανότητά σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ:					
Μπορείτε να:	Χωρίς ΚΑΜΙΑ δυσκολία (0)	Με ΜΙΚΡΗ δυσκολία (1)	Με ΜΕΓΑΛΗ δυσκολία (2)	ΑΝΙΚΑΝΟΣ να το κάνω (3)	Βαθμός δυσκολίας
-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

ΣΥΝΟΛΟ:

HAQ:

- Βοήθημα για τον υπολογισμό του HAQ ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία:

π.χ. αν σύνολο=10 →HAQ=1,25, αν σύνολο 21→HAQ= 2,63

1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63 14/1,75 15/1,88 16/2,0
17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

- Όρια Λειτουργικότητας βάσει του δείκτη HAQ:

1-0.25=φυσιολογική, 0.25-0.5=ήπια έκπτωση, 0.5-1=μέτρια έκπτωση, >1=σημαντική έκπτωση

- Κλινικά σημαντική βελτίωση HAQ: >0.22

Πίνακας 9. Δείκτης ενεργότητας ψωρίασης (PASI) (Από: Ann Rheum Dis 2005;64(Suppl II):ii65–ii68)

Table 1 Elements of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI)*

	Head	Upper extremities	Trunk	Lower extremities
1 Redness†				
2 Thickness†				
3 Scale†				
4 Sum of rows 1, 2, and 3				
5 Area score‡				
6 Score of row 4×row 5×the area multiplier	row 4×row 5×0.1	row 4×row 5×0.2	row 4×row 5×0.3	row 4×row 5×0.4
7 Sum row 6 for each column for PASI score				

**Steps in generating PASI score*

(a) Divide body into four areas: head, arms, trunk to groin, and legs to top of buttocks.

(b) Generate an average score for the erythema, thickness, and scale for each of the 4 areas (0=clear; 1–4=increasing severity)†.

(c) Sum scores of erythema, thickness, and scale for each area.

(d) Generate a percentage for skin covered with psoriasis for each area and convert that to a 0–6 scale (0=0%; 1 = <10%; 2 = 10–<30%; 3 = 30–<50%; 4 = 50–<70%; 5 = 70–<90%; 6 = 90–100%).

(e) Multiply score of item (c) above times item (d) above for each area and multiply that by 0.1, 0.2, 0.3, and 0.4 for head, arms, trunk, and legs, respectively.

(f) Add these scores to get the PASI score.

†Erythema, induration and scale are measured on a 0–4 scale (none, slight, mild, moderate, severe)

‡Area scoring criteria (score: % involvement)

0: 0 (clear)

1: <10%

2: 10–<30%

3: 30–<50%

4: 50–<70%

5: 70–<90%

6: 90–<100%

PASI calculation and body diagram

Complete this section if your patient has severe chronic plaque psoriasis of the whole body

Patient details


First Name

Family Name

Dermatologist details

Dermatologist's name

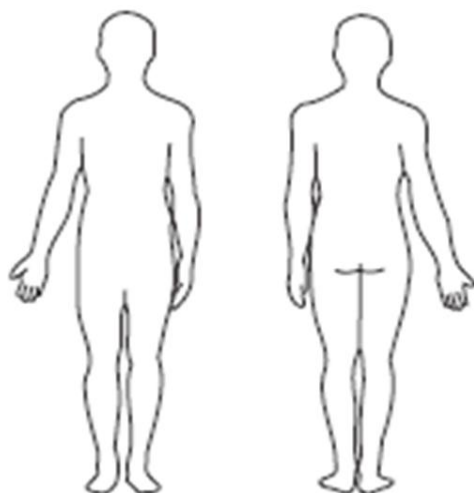
Date of assessment

Dermatologist's signature 

A Psoriasis Area and Severity Index (PASI) is a quantitative rating scale for measuring the severity of psoriatic lesions based on area coverage and plaque appearance. Please complete all sections of the table and shade in the affected areas on the body diagrams below.

Plaque characteristic	Rating score	Body region (and weighting factor)			
		Head	Upper Limbs	Trunk	Lower Limbs
Erythema	0 = None 1 = Slight				
Thickness	2 = Moderate 3 = Severe				
Scaling	4 = Very severe				
<i>Add together each of the 3 scores for each of the body regions to give 4 separate sub totals.</i>					
		Sub Total: A1=	A2=	A3=	A4=
<i>Multiply each sub total by amount of body surface area represented by that region i.e. A1 x 0.1 for head, A2 x 0.2 for upper limbs, A3 x 0.3 for trunk, A4 x 0.4 for lower limbs to give a value B1, B2, B3 and B4 for each body region respectively</i>					
		A1 x 0.1 = B1	A2 x 0.2 = B2	A3 x 0.3 = B3	A4 x 0.4 = B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Degree of involvement as % for each body region affected (score each region with score between 0-6)	0 = None 1 = 1-9% 2 = 10-29% 3 = 30-49% 4 = 50-69% 5 = 70-89% 6 = 90-100%				
	<i>For each body region multiply sub total B1, B2, B3 and B4 by the score (0-6) of the % of body region involved to give 4 subtotals C1, C2, C3 and C4</i>				
		B1 x score = C1	B2 x score = C2	B3 x score = C3	B4 x score = C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
The patient's PASI score is the sum of C1+C2+C3+C4				PASI=	

Please shade in the affected areas



© Commonwealth of Australia, Department of Health and Ageing, 2005. This document is based on a work created by Sorono Australia Pty Ltd. The Department of Health and Ageing gratefully acknowledges the assistance of Sorono Australia Pty Ltd in granting permission to use its work.

Επιλεγμένη Βιβλιογραφία

1. Ελληνικό Αρχείο Βιολογικών Θεραπειών- Ελληνική Ρευματολογική Εταιρία (2009): επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλαρθρίτιδες.
2. Singh JA, Saag K, Bridges L Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research* 2015; Nov 6. doi: 10.1002/art.39480. [Epub ahead of print]
3. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis* 2011;70 Suppl 1:i2-36.
4. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(7):382-90.
5. Makol A, Wright K, Amin S. Rheumatoid arthritis and pregnancy: safety considerations in pharmacological management. *Drugs* 2011;71(15):1973-87.
6. Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016; 0: 1-16
7. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying antirheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology*, January 12, 2016
8. Ferreira I, Isenberg D. Vaccines and biologics. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1446-54.
9. Rubbert-Roth A. Assessing the safety of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51 Suppl 5:v38-47.
10. Jain A, Singh JA. Harms of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatic diseases: A focused Systematic Review of the Literature (*Immunotherapy* 2013; 5(3): 265-299
11. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):909-20.
12. Breuer GS, Ehrenfeld M, Rosner I, et al. Late-onset neutropenia following rituximab treatment for rheumatologic conditions. *Clin Rheumatol* 2014;33(9):1337-40.
13. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 2015;14(6):503-9.
14. Keystone E, Papp K, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with TNF antagonists. *J Rheumatology* 2001;38:7

15. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015;386(9990):258-65.
16. Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58(12):1649-57.
17. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(12):2120-30.
18. Katsuyama T, Saito K, Kubo S, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics, based on risk factors found in a retrospective study. *Arthritis Research and Therapy* 2014;16:R43
19. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Management of rheumatic disease with comorbid HBV or HCV infection. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(6):348-57.
20. Raaschou P, Frisell P, Askling J. TNF inhibitor therapy and risk of cancer recurrence in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2137-2143
21. Flouri I, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):447-57.
22. Boubouchairopoulou N ,et al. Treatment with the first TNF inhibitor in rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologic Therapies improves quality of life especially in young patients with better baseline functional status. *Clin Exp Rheum* (accepted)
23. Flouri I, et al. Long-term effectiveness and survival of TNFi in patients with spondylarthropathies: 10 years follow-up of the Hellenic Registry of Biologic Therapies (under submission)